Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. A. Schittenhelm

FERRO 66

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Köster
aus Bremerhaven

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. A. Schittenhelm

FERRO 66

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Köster
aus Bremerhaven

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. med. *A. Schittenhelm*

Tag der mündlichen Prüfung:
20. Dezember 1938

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin empfiehlt in ihren „Arzneiverordnungen“ (1) zur Behandlung der auf Eisenmedikation ansprechenden Anämien ein gutes Dutzend Eisenpräparate. Diese gehören zum größten Teil als offizinell dem „Deutschen Arzneibuch“ (2) an. Von den Erzeugnissen der pharmazeutischen Industrie werden nur vier Fabrikate erwähnt, die das Eisen in der Form von Ferrum reductum (Eisenelarson, Feometten) oder als stabilisiertes Ferrochlorid (Ferfersan, Ferrostabil) enthalten.

Diesen wenigen tatsächlich bewährten Heilmitteln steht auf dem Arzneimittelmarkt eine Legion anderer Eisenpräparate gegenüber, die den Anforderungen der Kommission nicht entsprechen. Die Gesamtzahl der Eisenmedikamente gab *Starkenstein* (3) im Jahre 1922 mit 429 an. 1926 schätzte er (3) sie bereits auf 650 und im Jahre 1928 sprach er (4) sogar von 1000 verschieden benannten Eisenpräparaten und Eisenwässern, eine Zahl, die auch heute noch zutreffen dürfte. Diese starke Vermehrung der Eisenpräparate ist der Tätigkeit der pharmazeutischen Industrie zuzuschreiben, die massenhaft Fabrikate der verschiedensten chemischen Verbindungen des Eisens und der verschiedensten Kombinationen dieser Eisenverbindungen mit anderen Stoffen in den Handel gebracht hat. Was man von der Wirksamkeit der meisten dieser Erzeugnisse zu erwarten hat, wird durch die äußerst kleine Anzahl der von ihnen in die „Arzneiverordnungen“ als wirklich brauchbar aufgenommenen Präparate zur Genüge beleuchtet.

Bei diesem Ueberhandnehmen minderwertiger Arzneimittel nimmt es nicht wunder, wenn neuerscheinende Eisenpräparate beim Praktiker von vornherein einer entschiedenen Ablehnung begegnen. Einem solchen einfach verneinenden Standpunkt kann aber ebensowenig das Wort geredet werden wie der urteilslosen Annahme eines jeden Novums. Vielmehr muß im Interesse des Fortschrittes in der Therapie ganz allgemein die Forderung aufgestellt werden, daß jedes neue Arzneimittel einer kritischen Prüfung unterzogen wird, die seine pharmakologische Grundlage und seine therapeutische Wirksamkeit streng sachlich beurteilt. Nur so wird es möglich sein, einerseits das wirklich Gute unter dem Neuen zu erkennen und in den Arzneischatz

aufzunehmen, andererseits aber allen unnützen oder gar schädlichen Unrat ein für allemal als solchen öffentlich zu brandmarken. In diesem Bestreben sollen hier die allerjüngsten Versuche in der Behandlung der Anämien untersucht werden, die durch Kombination des Eisens mit dem Vitamin C einen gesteigerten antianämischen Effekt zu erzielen hoffen. Es sollen dabei im besonderen das von den Nordmark-Werken (Hamburg) seit längerem propagierte „Ce-Ferro" und das von der Promonta G. m. b. H. (Hamburg) im Frühjahr 1937 in den Handel gebrachte „Ferro 66" auf ihren Wert für die Anämiebehandlung geprüft werden.

Wenn die Eisentherapie nach manchen Irrtümern nun seit einigen Jahren eine von sicheren pharmako-klinischen Erkenntnissen getragene rationelle Behandlungsweise darstellt, so ist das den Arbeiten des Prager Pharmakologen *Starkenstein* und den hieran anknüpfenden klinischen Untersuchungen von *Reimann* und anderen Forschern zu verdanken. *Starkenstein* (4, 5, 6) konnte zeigen, daß die verschiedenen chemischen Verbindungen des Eisens nicht einfach eine ihrem Gehalt an Eisen proportionale, gleichwertige pharmakologische Wirkung besitzen, sondern daß ihre Wirkung von der Bindungsart und von der chemischen Wertigkeit des Eisens abhängig ist. Als pharmakologisch vollkommen unwirksam erwiesen sich im Toxizitätsversuch am Tier, bei peroraler wie bei parenteraler Verabreichung, einmal die einfachen anorganischen Ferriverbindungen (z. B. Ferrichlorid), und zum andern die organischen Eisenverbindungen, bei denen das Eisen unmittelbar an ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gekettet ist (z. B. Hämoglobin). Einen starken pharmakodynamischen Effekt aber keine typische Eisenwirkung besitzen die komplexen anorganischen Ferro- und Ferriverbindungen, bei denen das Eisen Bestandteil eines komplexen Anions ist (z. B. Ferrocitratnatrium). Die typische pharmako-toxische Wirkung des selbständigen kationischen Eisens zeigen ausschließlich die einfachen anorganischen Ferroverbindungen, so z. B. das Ferrochlorid. *Starkenstein* gelangte durch seine Befunde zu der Vermutung, daß nicht nur eine pharmako-toxische Wirkung, sondern ganz entsprechend auch eine klinisch-therapeutische Wirksamkeit des Eisens einzig von dem einfach und anorganisch gebundenen zweiwertigen Eisen zu erwarten sei, und daß demzufolge für eine wirksame Eisentherapie lediglich die Vertreter dieser Eisengruppe Bedeutung hätten.

Eine gute Stütze fand diese Schlußfolgerung in der Tatsache, daß die praktische Medizin von jeher die besten Erfolge in der Eisenanwendung mit Arzneimitteln hatte, in denen das Eisen als einfach und anorganisch gebundenes Ferroeisen vorliegt oder jedenfalls im Körper in diese Form umgewandelt werden kann. So ist in den frischen

eisenhaltigen Mineralwässern das Eisen als Ferrobicarbonat oder seltener als Ferrosulfat gelöst. Die Blaudschen Pillen enthalten es wenigstens zum Teil als Ferrocarbonat. Das Ferrum reductum, das wegen seiner ausgezeichneten Wirksamkeit und großen Billigkeit auch heute noch in der Eisentherapie das Mittel der Wahl ist, kann vom Organismus erst nach Umwandlung in gelöste und ionisierte Ferroverbindungen resorbiert und verwertet werden. Die größte Rolle spielt hierbei die Salzsäure des Magensaftes, unter deren Einwirkung das Eisen in Ferrochlorid übergeführt wird *(Reimann)* (7). Damit gehört auch das metallische Eisen letzten Endes in die Gruppe der einfachen anorganischen Ferrosalze.

Die genannten Eisenmedikamente sind aber bei allen ihren Vorzügen nicht ganz frei von Nachteilen. Diese liegen bei den Eisenwässern und den Blaudschen Pillen in der äußerst geringen Haltbarkeit des in ihnen enthaltenen Ferroeisens, das an der Luft sehr rasch zu Ferrieisen oxydiert wird. Mit diesem kann einmal tatsächlich kein antianämischer Effekt mehr erzielt werden, zum andern übt es im Gegensatz zum Ferroeisen im Magen-Darm-Kanal durch seine eiweißfällende Wirkung eine lokale Reizung aus, die zu dyspeptischen Nebenerscheinungen Anlaß gibt. Andersartig sind die Nachteile der Anwendung von Ferrum reductum. Dieses entzieht dem Organismus bei seiner Umwandlung in Ferrochlorid große Mengen der für die fermentativen Prozesse der Verdauung nötigen Salzsäure des Magensaftes, was ebenfalls zu Dyspepsie führen kann. Andererseits ist bei anacidem Magensaft die Umwandlung des Eisens in Ferroverbindungen erheblich erschwert. Es werden nicht genügende Mengen resorbierbares Ferrochlorid gebildet, sodaß eine Wirkung der Eisenmedikation auf das Blutbild ausbleibt. Seitdem man nach dem Vorschlage von *Naegeli* (1920) allgemein dazu übergegangen ist, statt der früher üblichen kleinen Dosen beträchtlich größere Mengen von 2,0 bis 6,0, ja vereinzelt sogar bis zu 10,0 g *(Schulten)* (8) am Tage zu verabreichen, hat das Ferrum reductum jedoch auch bei den achlorhydrischen Anämien volle Wirksamkeit. *Bauer* (9) konnte zeigen, daß die Lösungsgeschwindigkeit des Eisens bei gleicher Salzsäurekonzentration mit steigender Eisenmenge zunimmt. Allerdings sieht man gerade bei diesen massiven Dosierungen nicht selten Nebenerscheinungen von Seiten des Verdauungskanals, die unter Umständen zum Absetzen der Eisenmedikation zwingen können.

Starkenstein suchte von der Basis seiner pharmakologischen Untersuchungen aus nach einem Eisenpräparat, das mit optimaler Wirksamkeit gleichzeitig gute Haltbarkeit, Dosierbarkeit und Verträglichkeit verband und das vollkommen unabhängig von den Sekretions-

verhältnissen im Magen zur sicheren Resorption kam. Unter den ausschließlich in Frage kommenden einfachen anorganischen Ferrosalzen schien das Ferrochlorid besonders geeignet zu sein. Einmal hat das Ferroeisenkation, das sich in seiner Wirkung auch von dem jeweils mit ihm verbundenen Anion abhängig erwies, den größten pharmakotoxischen Wirkungsgrad in der Bindung an das Chloranion. Es war zu erwarten, daß das Ferrochlorid ähnlich auch in der therapeutischen Wirksamkeit allen anderen Eisenverbindungen voraus sein würde und damit das Optimum der Eisenmedikation überhaupt darstellte. Hinzu kommt noch, daß es sozusagen die physiologische Eisenverbindung des Organismus ist, denn nicht nur das metallische Eisen, sondern auch alle oral zugeführten Ferrosalze werden im Magen unter der Einwirkung der Salzsäure zu einem großen Teil in Ferrochlorid umgewandelt und kommen als solches zur Resorption. Durch direkte Verabreichung von Ferrochlorid kann dem Organismus diese Umwandlungsarbeit abgenommen werden. Gleichzeitlg kann nach dem Gesagten auch eine sicherere Wirkung und eine bessere Verträglichkeit der Eisenmedikation erwartet werden. Für die Herstellung eines therapeutisch brauchbaren Ferrochlorid-Präparates war nun die Tatsache von Bedeutung, daß Ferrosalze überhaupt äußerst unbeständig sind, und daß das Chlorid eine ganz besonders schlechte Haltbarkeit besitzt. Vor allem in neutraler Lösung ist das Ferrochlorid sehr labil. An der Luft kommt es schnell zur Autoxydation des Ferroeisens und zur Bildung von Ferrisalz, das hydrolytisch gespalten wird und als Ferrihydroxyd aus der Lösung ausfällt. Die gebildeten Ferriionen werden hierdurch der Lösung immer wieder entzogen, die Oxydation der Ferroionen geht daher ungehemmt weiter. Verhältnismäßig gut haltbar sind schwach salzsaure Lösungen von Ferrochlorid. Die durch Autoxydation des Ferroeisens entstandenen Ferriionen werden durch die freie Säure in Lösung gehalten, sodaß sich schnell ein dauerndes Gleichgewicht zwischen Ferro- und Ferriionen herausbilden kann, das stark auf der Seite der Ferroionen liegt. Eine angesäuerte Lösung von Ferrochlorid, die 5 % Ferriionen enthält, oxydiert sich nicht weiter, sondern ist stabil *(Starkenstein* und *Neiger)* (10). Therapeutische Anwendung haben solche salzsauren Ferrochloridlösungen durch *Heymann* (11) gefunden, der damit in der Pädiatrie gute Frfolge bei guter Verträglichkeit sah. Den Bemühungen von *Starkenstein* ist es gelungen, das Ferrochlorid in chemisch reiner Form darzustellen und durch geeignete oxydationshemmende, an sich indifferente Zusätze in vollkommen ferrieisenfreier Form stabil zu halten. Solches stabilisiertes Ferrochlorid wird nach seinen Angaben von der Schering-Kahlbaum A.-G. (Berlin) hergestellt und unter dem Namen „Ferro-

stabil" in Form von Dragees mit je 0,05 g Ferrochlorid in den Handel gebracht.

Vergleichende klinische Untersuchungen haben die von *Starkenstein* betonte Sonderstellung der einfachen anorganischen Ferrosalze für die Behandlung der menschlichen Anämien bestätigt. *Reimann* und *Fritsch* (12) haben als erste bei einer größeren Anzahl von sekundären Anämien verschiedener Genese Verbindungen aus jeder der von *Starkenstein* aufgestellten vier Eisengruppen auf ihre therapeutische Wirkung geprüft. Danach haben die einfachen anorganischen Ferriverbindungen und die organischen Eisenverbindungen selbst in hohen Dosen überhaupt keinen Einfluß auf das rote Blutbild. Eine schwache Wirkung zeigen die komplexen Eisenverbindungen. Weitaus am schnellsten und am stärksten von allen Eisenverbindungen beeinflußt das einfach und anorganisch gebundene kationische Ferroeisen das rote Blutbild und den Allgemeinzustand der Kranken. Nach seiner Verabreichung kommt es zu rascher und mächtiger Vermehrung der Retikulocyten, zum Ansteigen der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte und schließlich zur Beseitigung des anämischen Zustandes. Als geeignetes Heilmittel dieser Eisengruppe erwies sich den Untersuchern das Ferrostabil, mit dem sie bei einer Tagesdosis von 0,1 g Eisen bei allen sekundären Anämien, auch bei den achlorhydrischen Anämien, einen vollen Erfolg erzielen konnten. Seit dieser ersten klinischen Prüfung sind dann auch von anderer Seite zahlreiche Untersuchungen in dieser Richtung durchgeführt worden. *Bock* (13), *v.Domarus* (14), *Hoff* (15), *Naegeli* (16), *Petsch* (17), *Schmitz* (18), *Schulten* (19), *Stahl* (20), *Wagner* (21) und andere Autoren betonen ebenfalls die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Ferrostabils bei der Anämiebehandlung, das den Forderungen einer rationellen Eisentherapie in jeder Hinsicht entspricht.

Mit dieser Entwicklung der letzten Jahre hat die Eisentherapie ein vollkommen neues Gesicht erhalten, indem für ihre erfolgreiche Durchführung unter allen auf dem Arzneimittelmarkt angebotenen Eisenmitteln einzig das Ferrum reductum und stabilisierte Ferrosalze in Betracht kommen. Auch die Klinik *Schittenhelm* wendet das Eisen in der Anämiebehandlung lediglich in diesen Formen an. Das Ferrum reductum bewährte sich besonders in der Dosierung von dreimal täglich 0,5 g und bei gleichzeitiger Verabreichung von jedesmal 20—30 Tropfen Acidum hydrochloricum dilutum als ein gut wirksames und durchaus verträgliches Heilmittel. Auch mit dem Ferrostabil werden in der Klinik bei Verordnung von dreimal täglich zwei Dragees recht gute Erfolge gesehen. Neben diesen beiden künstlichen Eisenpräparaten kommt eine gewisse Bedeutung immer

noch einer Trinkkur mit frischen ferroeisenhaltigen Mineralquellen an einem geeigneten Kurort zu.

Die Rationalisierung der Eisentherapie ging gleichzeitig mit einer Präzisierung ihrer Indikationsstellung einher. Außer bei der bedeutungslos gewordenen Chlorose, die noch 1926 bei *Morawitz* (22) das einzige Anwendungsgebiet der Eisenmedikation darstellt, kommt das Eisen heute mit sicherem Erfolg bei Blutungsanämien, bei achlorhydrischen und agastrischen Anämien, bei Infekt- und Tumoranämien und bei den alimentären Anämien des Kindes- und Säuglingsalters zur Anwendung. Bei allen handelt es sich um Anämien vom mikrocytären und hypochromen Typus mit ausgesprochen chronischem und torpidem Verlauf, der auf dem Versagen der Regeneration beruht. Diese gemeinsamen hämatologischen Merkmale und die Sensibilität gegenüber Eisen lassen diese Anämien trotz ihrer verschiedenen Pathogenese als eine einheitliche Krankheitsgruppe auffassen.

Die Frage, ob das Eisen in der Anämiebehandlung eine Reizwirkung auf die blutbildenden Gewebe ausübt oder ob es eine rein substituierende Materialwirkung hat, ist immer noch nicht entschieden. Zurzeit ist die letztere Meinung sehr aktuell. *Reimann* (23), *Schur* (24), *Heilmeyer* (25, 26, 27) und *Micheli* (28) fassen die in der Hypochromie zum Ausdruck kommende Insuffizienz des Hämoglobinstoffwechsels bei den eisenempfindlichen Anämien als Folge einer Verarmung des Organismus an zur Hämoglobinsynthese notwendigem Eisen auf und stellen diesen Mangelzustand als die einheitliche Ursache und als das Wesen dieser „Eisenmangelanämien“ *(Schur)* oder „Asiderosen“ *(Reimann)* hin. Durch verschiedenartige Umstände bedingter Eisenmangel soll zu ungenügender Versorgung der Erythroblasten mit Hämoglobin führen, die dadurch in ihrer Weiterentwicklung zu reifen Erythrocyten gehemmt werden und das Knochenmark nicht verlassen können, sodaß das Blut immer ärmer an roten Blutzellen wird. Nach Verabreichung von Eisen werden die Erythroblasten wieder ausreichend mit Hämoglobin versorgt, Reifungsstörung und Knochenmarkssperre werden dadurch schlagartig beseitigt und die Anämie bald gebessert. Die Wirkung der Eisentherapie wird also von diesen Autoren lediglich in der Aufhebung eines vorliegenden Mangelzustandes, in einer reinen Substitution gesehen. Nach *Heilmeyer* soll übrigens nicht nur die Anämie Folge eines Eisenmangels sein, sondern auch die häufig als deren Begleitsymptome zu beobachtenden trophischen Störungen der Haut, Haare, Nägel und Schleimhäute, sowie auch die oft hochgradige Adynamie dieser Kranken. Eisen ist im Körper nicht nur Baustein des Hämaglobins, sondern auch des Atmungsfermentes *(Warburg)* und des Cytochroms *(Keilin)* und erfüllt

als solches wichtige katalytische Funktionen bei der Zellatmung. Eisenmangel soll sich daher an allen Zellen des Körpers auswirken, vor allem aber bei den mausernden Geweben zu Stoffwechselstörungen führen. Begründet werden diese Anschauungen durch die tierexperimentellen Untersuchungen von *M. B. Schmidt* (29) und durch die schnelle Besserung aller erwähnten klinischen Symptome auf Eisenverabreichung, also durch den antianämischen und allgemein roborierenden und tonisierenden Effekt der Eisenmedikation. *Heilmeyer* und *Plötner* (26, 27) sehen ferner die von ihnen bei diesen Anämieformen konstant vorgefundene Hyposiderämie als eine wichtige Stütze der Eisenmangeltheorie an.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß es Anämien infolge Eisenmangel tatsächlich gibt. Gegen die einseitige Auffassung aller eisenempfindlichen Anämien als asiderotischer Anämien sprechen aber zahlreiche klinische Erfahrungen, welche für die Entstehung der genannten Anämieformen oft die Bedeutung ganz anderer Faktoren als ausschlaggebend erkennen lassen. Anämie ist ein Krankheitssymptom, das sich aus verschiedenen Ursachen entwickeln kann. Vieles spricht ferner dafür, daß dem Eisen in der Anämiebehandlung neben seiner Verwertung als Baumaterial der Hämoglobinbildung zugleich auch noch eine anregende Reizwirkung auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarks zukommt.

Es fehlt in der Anämiebehandlung auch heute wieder nicht an Versuchen, das durch die Medikation von Eisen erreichbare Optimum an Wirkung durch gleichzeitige Anwendung anderer Stoffe noch zu steigern. Umstritten ist noch der Einfluß der vor allem von amerikanischen Autoren geforderten zusätzlichen Verabreichung von Kupfer auf die Eisenwirkung. Recht gute Erfolge werden bei sekundären Anämien wie bei der perniziösen Anämie von der gleichzeitigen Verabreichung von Eisen- und Leberpräparaten gesehen. In die Reihe dieser jüngsten Bestrebungen gehört auch die hier zu untersuchende Eisen-Vitamin C-Therapie der Anämien, der jetzt, nachdem bisher ein Ueberblick über den gegenwärtigen Stand der Eisenbehandlung gegeben worden ist, die weitere Aufmerksamkeit zugewendet werden soll.

Diese Kombinationstherapie wird entweder mit den sonst bewährten Eisenpräparaten unter gleichzeitiger Verabreichung von Zitronensaft oder reinem Vitamin C durchgeführt, oder es wird ein Präparat verabreicht, das beide Komponenten in der Form des askorbinsauren Eisens enthält, einer Verbindung der l-Askorbinsäure mit dem zweiwertigen Eisen. Diese sehr leicht zu einem tiefviolett gefärbten Körper oxydierbare farblose Verbindung entsteht, wenn l-Askorbinsäure unter Luftabschluß mit einer Ferrosalzlösung in Berührung

kommt *(Szent-Györgyi, Maurer* und *Schiedt)* (30, 31). Zu therapeutischen Zwecken kommt das askorbinsaure Eisen zusammen mit einem seine Oxydierbarkeit herabsetzenden Zusatz von Cystein als „Ce-Ferro" in den Handel. Das Injektionspräparat enthält pro ccm 2 mg Ferroeisen. In 5 ccm „Ce-Ferro"-Saft sowie in einer „Ce-Ferro"-Pille sind 22 mg Ferroeisen enthalten. Auch „Ferro 66", das eine Kombination von Ferrochlorid und l-Askorbinsäure ist, enthält etwas askorbinsaures Eisen, welches bei dem Zusammenwirken dieser beiden Stoffe in vitro entsteht. Der größte Teil des Ferrochlorids bleibt aber unverändert. In „Ferro 66" liegen also nebeneinander Ferrochlorid, l-Askorbinsäure, durch deren Reaktion gebildetes askorbinsaures Ferroeisen und dabei frei werdende Salzsäure vor. Deklariert wird das Präparat von der Herstellerin nach dem Ferroeisengehalt. Die Tropfen enthalten pro ccm 100 mg Ferroeisen und 2 mg l-Askorbinsäure, die Dragees enthalten pro Stück 70 mg Ferroeisen und 2 mg C-Vitamin.

Die Aufgabe, die das Vitamin C bei dieser Kombinationstherapie erfüllen soll, ist eine doppelte. Einmal soll es auf Grund seiner chemischen Eigenschaften als rein fabriktechnischer Zusatz in den Präparaten eine stabilisierende Wirkung auf das neben ihm vorhandene Ferroeisen ausüben. Daneben soll es aber auf Grund seiner vitaminalen Eigenschaften im Organismus einen selbständigen therapeutischen Einfluß auf das Knochenmark haben und dadurch die Wirkung des Eisens auf die Anämie unterstützen. Das Vitamin C soll also die Eisenwirkung sichern und verstärken. Bevor auf die eigentlichen klinischen Erfahrungen eingegangen werden kann, muß im Rahmen der angestrebten kritischen Beurteilung dieser Therapie zunächst untersucht werden, inwieweit das Vitamin C diesen ihm zugeschriebenen Funktionen tatsächlich gerecht werden kann.

Das antiskorbutische Vitamin C, die l-Askorbinsäure, ist eine dem Traubenzucker verwandte Verbindung von der Bruttoformel $C_6H_8O_6$, in deren chemischen Struktur das Auftreten zweier enolischer Hydroxyle an derselben Doppelbindung eines Laktonringes auffällt. Mit dieser charakteristischen Atomgruppierung werden sowohl die chemischen wie auch die vitaminalen Eigenschaften der Askorbinsäure in Zusammenhang gebracht. In ihrem chemischen Verhalten zeigt sie als die hervorstechendste Eigenschaft überhaupt ein ungewöhnlich starkes Reduktionsvermögen, welches sie zu einem der stärksten Reduktionsmittel macht. Bei der Oxydation der Askorbinsäure gibt die Doppelbindung zwei Wasserstoffatome ab, es entsteht die Dehydroaskorbinsäure, welche die reversibel oxydierte Form des Vitamins darstellt. Durch Aufnahme zweier Wasserstoffatome entsteht

aus ihr leicht wieder die Askorbinsäure, während ihre weitere Oxydation zur irreversiblen Zerstörung des Vitamins führt.

Das hohe Redoxpotential der l-Askorbinsäure kommt nicht nur darin zum Ausdruck, daß sie alle möglichen Oxyde leicht reduziert, sondern auch darin, daß sie Stoffe vor der Oxydation schützt. *Abderhalden* (32, 33, 34) führt zahlreiche Beispiele dafür an, daß Askorbinsäure in vitro durch diese oxydationshemmende Schutzwirkung zum Stabilisator leicht oxydabler Stoffe wird. Für unsere Fragestellung ist vor allem die von ihm (34) und auch von *Mc Farlane* (35) mitgeteilte Beobachtung von Bedeutung, daß in vitro Lösungen von Ferrisalzen durch Zusatz von Askorbinsäure fast augenblicklich zu Ferroeisen reduziert werden. Nach allem ist die Askorbinsäure ausgezeichnet dazu geeignet, Ferrosalze vor der autoxydativen Zerstörung zu schützen und die Bildung von therapeutisch unwirksamen Ferriionen zu verhindern. Tatsächlich erweisen sich das Ce-Ferro und das Ferro 66 auch als gut stabilisierte und sehr beständige Ferroeisenpräparate, die den von *Starkenstein* für eine rationelle Eisentherapie aufgestellten Forderungen in Bezug auf Zusammensetzung, Konstanz und Dosierbarkeit entsprechen. Im Ce-Ferro ist das Ferroeisen durch die Bindung an die Askorbinsäure stabilisiert, die wiederum durch die reduktive Wirkung des Cysteins vor der oxydativen Umwandlung geschützt ist. Im Ferro 66 wird das als askorbinsaures Eisen vorliegende Ferroeisen ebenfalls durch die Bindung an die Askorbinsäure geschützt, während der als Ferrochlorid vorliegende Anteil einmal durch die reduktive Schutzwirkung der ungebundenen Askorbinsäure stabilisiert wird und dazu auch noch, wie weiter oben gezeigt wurde, durch die vorhandene freie Salzsäure vor der Umwandlung in Ferrieisen weitgehend bewahrt wird. Interessant ist es, daß der Askorbinsäure in der Milch die physiologische Aufgabe der Ferroeisenstabilisierung zukommt. Frauenmilch und Kuhmilch haben beide etwa den gleichen geringen Eisengehalt, der Gehalt an Vitamin C ist aber bei der Frauenmilch erheblich größer als bei der Kuhmilch. Auf Grund dieser großen Reduktionskraft wird in der Frauenmilch sämtliches Eisen in der Ferroform angeboten, während die Kuhmilch nur geringe Mengen Ferroeisen enthält. Der gesunde Säugling kommt mit dem in der Frauenmilch angebotenen Ferroeisen aus, bei einseitiger Kuhmilchernährung erkrankt er jedoch an einer echten alimentären Eisenmangelanämie, die durch Frauenmilch wieder gebessert werden kann *(Rominger)* (36).

Diese oxydationshemmende, stabilisierende Funktion der Askorbinsäure ist keine spezifische C-Vitaminwirkung, sondern eine vollkommen unspezifische chemische Eigenschaft aller Stoffe mit hohem Redox-

potential. Ebenso gut wie durch Askorbinsäure könnte in den Eisenpräparaten die Stabilisierung der Ferroionen auch durch die Sulfhydrilverbindungen Cystein und reduziertes Glutathion oder durch die Aminosäure Glykokoll geleistet werden. Die Befunde von *Bersin* und Mitarbeitern (37) und von *Ghosh* und *Rakshit* (38), nach denen die Thioverbindungen in vitro als stark schützende Hemmungsmittel auf die allmählich an der Luft stattfindende Autoxydation der Askorbinsäure einwirken, lassen sogar erwarten, daß diese Verbindungen durch ihre größere Reduktionskraft die Stabilität der Ferroionen in noch stärkerem Maße sicher stellen können als die Askorbinsäure. Die Beifügung von Cystein im Ce-Ferro erscheint unter diesen Gesichtspunkten als durchaus gerechtfertigt.

Das Vitamin C soll bei der kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie die Eisenwirkung nicht nur sichern, sondern durch selbständigen therapeutischen Einfluß auf das Knochenmark auch verstärken. Die grundsätzliche Bedeutung dieser Annahme einer Beziehung zwischen dem Vitamin C und der Blutbildung und die Vielfältigkeit der Meinungen, die im Schrifttum hierüber vorliegen, geben Anlaß zu einer ausführlichen Untersuchung dieser Frage.

„Alles, was eine Art- oder Individualkonstanz aufweist, steht unter Regulation“ *(Lichtwitz)* (39). Dies gilt auch für die morphologische Zusammensetzung des Blutes. Das Blutbild ist der Ausdruck des zwischen der Größe der Neubildung und der Größe des Abbaus der verschiedenen im Blut kreisenden Formelemente bestehenden Bilanzverhältnisses. Stehen diese beiden Prozesse im harmonischen Gleichgewicht, so ist die physiologische Konstanz der morphologischen Blutzusammensetzung garantiert. Kommt es auf einer der beiden Seiten zu irgendwelchen Schwankungen, so drückt sich dieses sofort in einer entsprechenden Verschiebung des Blutbildes aus. Neubildung und Abbau der Blutzellen sind Vorgänge, die — nach allem was wir bis jetzt über sie wissen — unter der Herrschaft eines außerordentlich feinen und komplexen Regulationsmechanismus stehen. Die morphologische Zusammensetzung des Blutes fassen wir danach auf als das Ergebnis des Zusammenspiels einer ganzen Anzahl von in ihrer Größe veränderlichen Einzelfaktoren, deren jeder einen fördernden oder hemmenden, regulativen Einfluß auf die Bildung oder auf den Abbau der verschiedenen Formelemente des Blutes geltend macht. Welches diese Faktoren im einzelnen sind, ist noch wenig geklärt. Namentlich über die Regulation des Blutabbaus wissen wir kaum etwas, während für die Blutbildung der Einfluß humoral-chemischer und vegetativ-nervöser Reize sowie die als zentral-nervöse Steuerung übergeordnete Tätigkeit hämatopoetischer Zentren des Zwischenhirns sichergestellt sind.

Klinische Beobachtungen und tierexperimentelle Untersuchungen haben als einen wichtigen Faktor der stofflichen Regulation der Blutbildung die Hormone erkennen lassen. Seit der Kenntnis eines Einflusses vieler endokriner Drüsen auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarks wird lebhaft die Möglichkeit einer Hormontherapie der Anämien diskutiert. Rege Anwendung findet heute in zahlreichen Kliniken *(Eppinger, Falta, Naegeli, Schittenhelm)* das Thyroxin, das sowohl bei sekundären Anämien wie bei Perniziosa einen recht günstigen stimulierenden Einfluß auf die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks ausübt. Wie den Hormonen so schreibt man nun ganz ähnlich auch den Vitaminen eine Funktion bei der stofflichen Regulation der Blutbildung zu und sucht diese für eine Vitamintherapie der Anämien nutzbar zu machen. Als sicher gilt eine Beziehung zur Erythropoese für das Vitamin B_2, das in der Anämiebehandlung bereits erfolgreich zur Anregung der Regeneration herangezogen wird. Die Annahme, daß das Vitamin B_2 mit dem „extrinsic factor", von *Castle* identisch sei und damit eine wichtige Rolle bei der Bildung des Antiperniziosaprinzips spiele, hat sich jedoch durch die Untersuchungen von *Diehl* und *Kühnau* (40) als falsch erwiesen.

Hormone und Vitamine stellen im Organismus zusammen mit den Fermenten ein überaus fein abgestuftes System von Wirkstoffen dar, dessen einzelne Faktoren in mannigfachen, teils synergistischen, teils antagonistischen Wechselbeziehungen zueinander stehen und als Biokatalysatoren einen regulativen Einfluß auf den Zellstoffwechsel aller Gewebe ausüben. Sie spielen dadurch unter anderem auch eine wichtige Rolle bei der stofflichen Regulation der Blutregeneration. Unter den Vitaminen erscheint das Vitamin C durch die Fähigkeit des Redoxsystems Askorbinsäure-Dehydroaskorbinsäure zu leicht reversiblen Oxydationen und Reduktionen ganz besonders für die katalytische Steuerung der Zellstoffwechselvorgänge geeignet. Seine Beziehungen zur Blutbildung kommen in der regelmäßig zu beobachtenden symptomatischen Anämie der skorbutischen Erkrankungen zum Ausdruck. Die Skorbutanämie kann nicht allein durch die Blutungen erklärt werden, vielmehr muß daneben eine durch den Vitamin C-Mangel bedingte Hemmung der Knochenmarkstätigkeit mit für ihre Entstehung verantwortlich gemacht werden. Für das Nachlassen der Knochenmarksfunktion beim Skorbut haben sich auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde vor allem *Aschoff* und *Koch* (41) ausgesprochen. Nach allem muß dem Vitamin C die Aufgabe eines anämieverhütenden Faktors bei der physiologischen Steuerung der Blutbildung zugesprochen werden und mit der Möglichkeit der Anämieentstehung infolge Mangels dieses Faktors gerechnet werden. Durch

Eisen oder Leber kann die Skorbutanämie nicht gebessert werden, sie wird einzig durch die Verabreichung des mangelnden C-Vitamins beeinflußt und dann zusammen mit den übrigen Symptomen schnell zum Schwinden gebracht. Damit ist aber noch nicht das geringste darüber gesagt, ob das Vitamin C auch bei Anämien anderer Aetiologie die Regeneration des Knochenmarks anzuregen vermag. Diese wichtige Frage soll jetzt im Rahmen einer Untersuchung beantwortet werden, die ganz allgemein den Einfluß therapeutischer Dosen von Vitamin C auf das normale und das pathologisch veränderte Blutbild überhaupt an Hand des Schrifttums und eigener klinischer Erfahrungen darlegen soll.

Auf die Zahl der Thrombocyten im Blut hat die Verabreichung von Vitamin C keinen einheitlichen Einfluß. *Cislaghi* und *Tecilazic* (42) sahen bei Säuglingen mit normalem Blutbild nach intravenöser Verabreichung größerer Dosen von Cebion Zunahme der Thrombocyten. *Schiff* und *Hirschberger* (43) konnten dies bei gesunden Kindern nicht feststellen. Sie konnten durch die Verabreichung von Cebion nicht einmal verhindern, daß eine durch Vitamin A oder B_2 bei den Kindern hervorgerufene Thrombocytose nach dem Absetzen dieser Vitamine alsbald wieder verschwand. Bei gesunden Erwachsenen sahen *Böger* und *Martin* (44) deutliches Ansteigen der normalen Blutplättchenzahlen nach parenteralen Gaben von Vitamin C, während *Armentano* (45) keinen Einfluß sah. *Widenbauer* und *Kühner* (46) konnten bei stillenden Frauen, die eine leichte Thrombopenie ohne sonstige klinische Erscheinungen aufwiesen, nach peroralen Gaben von Askorbinsäure einen zum mindesten vorübergehenden Anstieg der Blutplättchen zur Norm feststellen. Manchmal trat vorher ein bedeutender Abfall ein, für den die Autoren keine Erklärung wissen. *Böger* und *Martin* (44) beobachteten mitunter bei dem schweren Krankheitsbilde des Hypoleukiesyndroms von *Frank,* bei Pseudohaemophilie, myeloischer Leukämie, Leberzirrhose und anderen Fällen ein mehr oder weniger starkes Ansteigen der Plättchenwerte nach großen Dosen Askorbinsäure. Im Schrifttum liegen zahlreiche kasuistische Mitteilungen darüber vor, daß es bei den mit Thrombopenie einhergehenden hämorrhagischen Diathesen, vor allem beim Morbus maculosus *Werlhofii,* nach täglicher intravenöser Verabreichung großer Dosen von Askorbinsäure oft nicht nur zu einer haematostatischen Wirkung kommt, sondern außerdem auch noch zu einem raschen und bedeutenden Anstieg der herabgesetzten Thrombocytenwerte im strömenden Blut. *Böger* und *Martin* (44), *Böger* und *Schroeder* (47), *Choremis* und *Spiliopulos* (48), *Cotti* (49), *Dreyfus* (50), *Lorenz* (51), *Neumann* (52), *Risak* (53), *Schiff* (54), *Stepp* (55), *Svastits*

(56), *Vogt* (57) und andere Autoren konnten dieses in vielen Fällen beobachten. Besonders eindrucksvoll ist ein von *Engelkes* (58) mitgeteilter Fall von essentieller Thrombopenie, bei dem es unter der Vitamin C-Therapie rasch zu einem Anstieg der Thrombocyten von 3000 auf 360000 kam. *Schiff* und *Hirschberger* (59) konnten bei essentieller Thrombopenie auch durch perorale Zufuhr von Askorbinsäure eine auffallend rasche Vermehrung der Plättchen erreichen. In einem Fall sahen sie jedoch in den ersten fünf Tagen der Therapie starkes Absinken der Werte von 40000 auf 6700, nach intravenöser Verabreichung des Cebions kam es dann aber auch in diesem Fall zu einem Anstieg der Plättchenwerte. *Kißling* (60) sah in zwei Fällen von thrombopenischer Purpura mit Cebion gute Dauererfolge, bei zwei anderen Kranken erfolgte jedoch auch nach langer Anwendung von Cebion kein Thrombocytenanstieg. *Anstett* (61), *Armentano* (45), *Grunke* und *Otto* (62), *Harnapp* (63), *Jürgens* (64), *Koch* (65), *Nagel* (66), *Sedlacek* (67), *Stephens* und *Hawley* (68) sahen in keinem ihrer mit Askorbinsäure behandelten Fälle von Thrombopenie einen Anstieg der Blutplättchenwerte. Mit diesen widersprechenden Befunden stimmen auch die Erfahrungen der Klinik *Schittenhelm* überein. Ein regelmäßiger und anhaltender Einfluß des C-Vitamins konnte auf die Plättchenwerte ebensowenig festgestellt werden wie auf die hämorrhagische Diathese. Zuweilen kann es die Thrombopoese anregen und dadurch eine Thrombopenie bessern, in den meisten Fällen ist es aber ohne jede Wirkung. Welche Faktoren im Einzelfall für den verschiedenen Effekt der Therapie bestimmend sind, kann nicht gesagt werden. Namentlich das von einigen Autoren (46, 59) bei Thrombopenien im Anfang der Vitamin C-Medikation beobachtete starke Absinken der Plättchenwerte kann nicht erklärt werden.

Weit auseinander gehen die Meinungen auch über die Frage eines Einflusses großer Dosen von Vitamin C auf das weiße Blutbild. Vitamin C-freie Ernährung führte in den Tierversuchen von *Aszódi* (69) bei Meerschweinchen zu starker Leukocytose, während *v. Euler* und *Malmberg* (70) bei ihren skorbutischen Tieren auffallende Leukopenie sahen. Bei Vitamin C-reicher Kost fand *Aszódi* (69) bei Meerschweinchen Leukopenie mit relativer Neutrophilie und Eosinophilie. *Tislowitz* (71) sah bei Hunden nach intravenöser Verabreichung von Askorbinsäure Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Eosinophilie. *Armentano* und *Korányi* (72) konnten bei Kaninchen keinen Einfluß des C-Vitamins auf die Leukopoese feststellen. Bei gesunden Kindern sahen *Schiff* und *Hirschberger* (43) keine Veränderungen im weißen Blutbild unter Vitamin C-Medikation. Auch *Thiele* (73) konnte keinen sicheren Einfluß beobachten. Manchmal trat ein Anstieg der Leuko-

cyten ein, wobei es sich im allgemeinen um eine Vermehrung der Lymphocyten handelte. *Cislaghi* und *Tecilazic* (42) sahen bei gesunden Säuglingen nach intravenöser Injektion von 100 mg Cebion alsbald eine deutliche vorübergehende Lymphocytose auftreten. Nach viertägiger Verabreichung von täglich 50 mg Cebion fanden sie eine mäßige Leukocytose mit Vermehrung der Granulocyten. *Widenbauer* und *Kühner* (46) fanden bei Stillenden nach großen Dosen Vitamin C die Gesamtzahl der weißen Blutzellen im wesentlichen unverändert. In einem ihrer Fälle trat eine vorübergehende Lymphocytose und Eosinophilie auf. In der Mehrzahl der Fälle beobachteten sie hingegen ein Absinken erhöhter Lymphocytenwerte bis zur Norm. *Schade* (74) beobachtete bei Selbstversuchen nach täglicher Verabreichung von je 100 mg Cebion peroral und parenteral Leukopenie und im qualitativen Blutbild hochgradige relative Lymphocytose und Eosinophilie. In Fällen von Haemophilie konnte er ebenfalls nach großen Dosen Vitamin C einen Abfall der Leukocytenzahl mit relativer Lymphocytose und Eosinophilie feststellen. *Böger* und *Martin* (44) konnten diese Befunde nicht bestätigen. Sie sahen bei ihren Haemophilen unter der Cebion-Medikation nur mitunter ein vorübergehendes Absinken der segmentkernigen Leukocyten. Eine Leukopenie konnten sie auch bei zahlreichen anderen Kranken niemals feststellen. *Stepp* (75) ist der Meinung, daß der Askorbinsäure ein nennenswerter Einfluß auf die absoluten Leukocytenwerte und auf das qualitative weiße Blutbild nicht zukommt. Nach den Mitteilungen anderer Autoren kann es jedoch unter der Vitamin C-Therapie zuweilen zu einem starken Abfall pathologisch erhöhter Leukocytenwerte kommen. *Eufinger* und *Gaehtgens* (76) sahen in einem Fall von myeloischer Leukämie unter der Wirkung von Redoxon-Injektionen (täglich 2 mal 100 mg) einen starken Leukocytensturz eintreten. Die Leukocytenzahl war von anfangs 27 450 bereits nach viertägiger Behandlung mit Redoxon bis auf fast die Hälfte herabgesunken und nach weiteren vier Tagen auf 3500, also sogar bis unter die Norm. Nach Absetzen des Redoxons stieg die Zahl der Leukocyten nicht wieder an. Klinisch wurde ein voller Erfolg erzielt. Bei gesunden Menschen mit völlig normalen Blutbefunden konnten die Autoren durch hohe Gaben von Askorbinsäure ein Absinken der Leukocytenwerte nicht feststellen. Auch experimentelle Untersuchungen an Mäusen und Kaninchen ergaben selbst nach Zufuhr höchster Vitamindosen in keinem Fall einen Leukocytensturz. Ueber ähnliche klinische Erfahrungen berichten *Andreu-Urra* und *Regli* (77). Sie erreichten in einem Fall von chronischer myeloischer Leukämie mit 47 000 Leukocyten und in einem Fall von ulceriertem Rektumcarcinom mit einer Leukocytose

von 45000 durch intravenöse Verabreichung von täglich 100 mg Cebion eine starke Abnahme der Leukocyten. Eine vollständige Normalisierung des weißen Blutbildes wurde jedoch nicht erzielt. Von einem bestimmten Zeitpunkt ab blieb in beiden Fällen trotz weiterer Cebion-Medikation die Zahl der Leukocyten unverändert. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die Befunde von *Charvát* (78), *Gingold* (79) und *Thiele* (73), die bei Leukämien niemals einen Einfluß der Askorbinsäure auf die Leukocytenwerte sahen. Bei infektiösen Leukocytosen haben *Spörl* und *Pongratz* (80) reichliche Mengen von Vitamin C zugeführt, ohne jedoch ein Absinken der Werte beobachten zu können. Auch in Tierversuchen haben sie dieses niemals gesehen. Hingegen konnte *Otani* (81) bei Keuchhusten- und *Hochwald* (82) bei Pneumoniekranken nach Verabreichung großer Dosen von Vitamin C eine Herabsetzung der erhöhten Leukocytenwerte und eine Normalisierung des qualitativen Blutbildes feststellen.

An der Klinik *Schittenhelm* wurde bei den mit Vitamin C behandelten Kranken bisher lediglich in zwei Fällen eine Einwirkung der Askorbinsäure auf das weiße Blutbild beobachtet. Bei einer 56jährigen Patientin (s. Fall 5, S. 29) mit splenomegaler Anämie und einer erheblichen Leukopenie von 2500 stiegen im Verlauf einer schweren Salvarsan-Dermatitis und Pyodermie die Leukocytenwerte ganz allmählich auf 4650 an, um dann aber in drei Tagen unter der intravenösen Medikation von dreimal 500 mg Cebion rasch auf 2700 abzufallen. Obwohl das Cebion sofort abgesetzt wurde, sanken die Leukocytenwerte in den folgenden zwei Wochen noch weiter und erreichten schließlich den Wert 1450. In dem zweiten Fall kam es bei einem 61jährigen Patienten (s. Fall 8, S. 36) mit wahrscheinlich durch einen malignen Tumor verursachten Darmblutungen unter laufender intravenöser Verabreichung von täglich 100 mg Cebion ebenfalls zu einer weiteren Verschlechterung eines von vornherein stark leukopenischen weißen Blutbildes, indem die Leukocyten in acht Tagen von 3500 auf 1700 abfielen. In beiden Fällen konnte also unter der Askorbinsäure-Medikation ein starkes Absinken bereits leukopenischer Blutwerte festgestellt werden. Ein Einfluß auf das qualitative Blutbild war nicht zu erkennen. Bald nach dem Absetzen des Cebions stiegen die Leukocytenwerte bei beiden Patienten langsam an, so daß nach einigen Wochen wieder die Ausgangswerte erreicht waren.

Wenn ein regelmäßiger Einfluß der Askorbinsäure auf das weiße Blutbild auch nicht beobachtet werden kann, so muß immerhin aus den vorliegenden Erfahrungen festgehalten werden, daß sie zuweilen sowohl auf das normale wie auch auf das im Sinne einer Leukocytose

oder Leukopenie pathologisch veränderte weiße Blutbild einen depressiven Einfluß auszuüben vermag. Ueber das Zustandekommen dieser Wirkung lassen sich nur Vermutungen aufstellen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Symptom eines Vergiftungsbildes, das hohe Dosen von Askorbinsäure bei manchen Personen durch Erregung des autonomen Nervensystems hervorrufen. *Aszódi* und *Mosonyi* (83), *Baumann* und *Rappolt* (84), *Bruch* und *Vasilescu* (85), *Fonyó* (86), *Schade* (74), *Tislowitz* (71), *Widenbauer* (87) und andere Autoren haben nach Verabreichung großer Dosen Vitamin C eine ganze Reihe toxischer Nebenerscheinungen beobachtet, die sämtlich als Folge eines gesteigerten Vagotonus aufgefaßt werden müssen. Da eine experimentelle Reizung des parasympathischen Nervensystems zu Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Eosinophilie führt, scheint es durchaus möglich, daß der nach Verabreichung von Askorbinsäure zuweilen einsetzende Abfall der Leukocyten, der nach manchen Autoren von deutlicher Lymphocytose und Eosinophilie begleitet sein soll, durch die vagotonisierende Wirkung der Askorbinsäure verursacht wird. Wenn der vagotrope Effekt des C-Vitamins nur in vereinzelten Fällen auftritt, so liegt dies daran, daß es sich dabei um eine hyperergische Reaktion vegetativ labiler Personen handelt, die gegenüber größeren Dosen Askorbinsäure eine ausgesprochene Ueberempfindlichkeit besitzen. Daß es sich hierbei um eine allgemeinere Disposition handelt, geht aus dem Verhalten der von uns beobachteten Patientin hervor, bei der auch die Verabreichung von Arsen und Eisen zu heftigen Reaktionen führte, die als schwere Dermatitis beziehungsweise in Form von Störungen des Verdauungskanals in Erscheinung traten.

Zu der Frage eines Einflusses großer Dosen Vitamin C auf das rote Blutbild liegen verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen vor. *Aszódi* (69) sah bei Meerschweinchen nach Verabreichung überschüssiger Mengen Vitamin C ausnahmslos Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins. Den Einfluß der Askorbinsäure auf den Retikulocytengehalt des Meerschweinchenblutes untersuchten *v. Euler* und *Malmberg* (88). Bei normalen Tieren sahen sie keinen Einfluß, bei skorbutischen Tieren kam es hingegen unmittelbar nach der Verabreichung zu einer erheblichen vorübergehenden Vermehrung der vitalfärbbaren Erythrocyten. *Kreitmair* (89) konnte bei saponinanämischen Katzen eine regenerierende Wirkung der Askorbinsäure auf das rote Blutbild feststellen. An gesunden Menschen haben *Seyderhelm* und *Grebe* (90) den Einfluß des Vitamins C auf das rote Blutbild untersucht. Im Anschluß an perorale Verabreichung von Cebion oder von analogen Mengen Vitamin C in Form von Tomaten- oder Zitronensaft fanden sie im Stundenversuch regelmäßig einen deutlichen Anstieg

der Retikulocytenwerte im strömenden Blut, der nach einer gewissen Zeit sein Maximum erreichte und dann langsam wieder zum Ausgangswert abfiel. Die Mindestdosis von Askorbinsäure, die bei peroraler Verabreichung noch gerade eine Vermehrung der Retikulocyten ergibt, liegt zwischen 10 und 20 mg. Dosen unter 10 mg haben keine Wirkung. Auch *Tomaszewski* (91) hat in entsprechenden Untersuchungen an gesunden Personen nach peroraler und parenteraler Verabreichung von Askorbinsäure regelmäßig deutliche Retikulocytose feststellen können. *Gaubatz* und *Deboben* (92) sahen bei einer größeren Zahl tuberkulöser Patienten nach Verabreichung von 50 mg Cebion ebenfalls deutlichen Anstieg der Retikulocytenwerte. *Cislaghi* und *Tecilazic* (42) haben bei gesunden Säuglingen nach intravenöser Injektion von 100 mg Askorbinsäure eine Retikulocytenkrise beobachtet, während *Schiff* und *Hirschberger* (43, 59) weder bei gesunden noch bei kranken Kindern einen Einfluß des Cebions auf die Retikulocytenwerte erkennen konnten. Nach allen diesen Beobachtungen muß das Auftreten einer Retikulocytose als eine nahezu regelmäßige Wirkung der Vitamin C-Therapie angesehen werden. Die absoluten Erythrocytenwerte steigen jedoch nicht an. Es handelt sich also bei dieser Vitamin C-Retikulocytose nicht um eine wahre Vermehrung im Sinne einer Mehrproduktion des Knochenmarks, sondern lediglich um eine gesteigerte Ausschwemmung startbereit liegender Zellen aus dem Knochenmark, wie sie auf die verschiedenartigsten Reize hin erfolgt. Aus diesem Anstieg der Retikulocyten darf daher nicht auf eine stimulierende Wirkung der Askorbinsäure auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarks geschlossen werden. Es scheint, daß die Funktion der Retikulocytenabgabe aus dem Knochenmark unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems steht. *Kinkel* und *Diercks* (93) sahen nach subkutaner Injektion von parasympathicuserregenden oder sympathicuslähmenden Reizstoffen bedeutenden Anstieg der Retikulocytenwerte im Blut, während Verabreichung parasympathicuslähmender oder sympathicuserregender Stoffe einen erheblichen Abfall der Retikulocyten bewirkte. Da bei diesen Untersuchungen keine Aenderung der absoluten Erythrocytenwerte eintrat, erklären die Autoren die Retikulocytose durch vermehrte Zellausschwemmung aus dem Knochenmark und den Abfall der Retikulocytenwerte durch Hemmung dieses Zellausschwemmungsvorganges. Wenn wir das weiter oben über die vagotonisierende Wirkung der Askorbinsäure Gesagte hier berücksichtigen, dann scheint es durchaus möglich, daß die Vitamin C-Retikulocytose ebenfalls durch Erregung des Vagus zustande kommt.

Die Versuche einer therapeutischen Beeinflussung des anämischen Blutbildes durch Vitamin C sind bisher durchaus erfolglos verlaufen.

Baumann (94) hat bei einer großen Anzahl von Frühgeburten, Säuglingen und größeren Kindern, bei denen Belastungsversuche ein Sättigungsdefizit an Vitamin C ergaben, durch Zufuhr von Askorbinsäure eine maximale Sättigung des Organismus hervorgerufen, ohne daß es ihm auch nur in einem einzigen Fall gelungen wäre, durch diese optimale Vitaminversorgung die bei den Kindern bestehenden Anämien zu beeinflussen. Ebensowenig konnten *Baumann* und *Rappolt* (84) weiterhin bei ihren Spitalammen durch Beseitigung des bestehenden Sättigungsdefizits eine Besserung der Anämie feststellen. *Widenbauer* und *Kühner* (46) hingegen sahen bei stillenden Müttern mit geringer C-Hypovitaminose und leichten hypochromen Anämien unter täglicher peroraler Medikation von Askorbinsäure eine anhaltende Vermehrung der Retikulocyten und deutlichen Anstieg der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte. Mit der vollständigen Sättigung des Organismus hörte die Reizwirkung der Askorbinsäure auf, eine weitere Besserung der Blutwerte war nicht mehr zu erzielen. Eine starke Vermehrung der Retikulocyten beobachtete auch *Ghalioungui* (95), der in einem Fall von chronischer hypoplastischer Anämie nach erfolgloser Anwendung von Leber und Ferrum reductum zur intravenösen Medikation von täglich 250 mg Cebion überging. Unter dieser Therapie stiegen die Retikulocyten am ersten Tage von 0,08% auf 3%, am zweiten Tage auf 6% und am vierten auf 8,8%. Damit waren die Retikulocyten also auf das 110fache ihres Anfangswertes angestiegen. Eine Besserung der Anämie selbst wurde jedoch trotz fortgesetzter Verabfolgung von Cebion nicht erzielt. *Böger* und *Martin* (44) berichten ebenfalls, daß es ihnen weder bei sekundären noch bei hämolytischen Anämien gelungen sei, durch alleinige Verabreichung von Vitamin C einen Anstieg der Erythrocyten oder des Hämoglobins herbeizuführen. Nach den Erfahrungen von *Stepp* (75) läßt sich eine direkte Einwirkung der Askorbinsäure auf das rote Blutbild nicht erkennen. Auch *Gingold* (79) hatte weder bei sekundären Anämien noch bei der perniziösen Anämie irgendwelchen Erfolg durch die Anwendung von C-Vitamin. Eine überraschend gute und anhaltende Besserung des Blutbefundes sah *Charvát* (78) in einem Fall von perniziöser Anämie nach Medikation von Askorbinsäure. In drei weiteren Fällen konnte er jedoch nicht den geringsten Einfluß dieser Therapie erkennen. *Grunke* und *Otto* (62) und *Vaughan* (96) konnten bei perniziöser Anämie keine Wirkung des C-Vitamins auf die Blutbildung feststellen. An der Klinik *Schittenhelm* ist eine Besserung der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte unter der Medikation von Vitamin C ausschließlich bei den symptomatischen Anämien der skorbutischen Erkrankungen gesehen worden, bei denen diese Wirkung durch die

Aufhebung des für die Entstehung der Anämie verantwortlichen Vitamin C-Mangels zu erklären ist. Bei allen anderen Anämieformen hat die alleinige Darreichung großer Dosen von Askorbinsäure jedoch in keinem Fall den geringsten Einfluß auf das rote Blutbild erkennen lassen. Ihre Anwendung zum Zwecke einer therapeutischen Stimulation der regenerativen Tätigkeit des Knochenmarks muß daher abgelehnt werden. Notwendig ist bei der Anämiebehandlung einzig die Verabreichung einer an sämtlichen Vitaminen reichen Nahrung, die dem Organismus alle für den physiologischen Ablauf der Zellstoffwechselvorgänge erforderlichen exogenen Biokatalysatoren in genügendem Maße zur Verfügung stellt und damit im besonderen eine normale Zellfunktion der blutbildenden Gewebe gewährleistet. Auf dieser Basis ist es dann möglich, das Knochenmark durch Medikation von Eisen oder Leber zu einer optimal gesteigerten Tätigkeit anzuregen.

Das Auftreten einer Reticulocytenkrise nach der Verabreichung von Askorbinsäure berechtigt also nicht im geringsten zu der Annahme einer gesteigerten Erythropoese. Damit muß der Askorbinsäure auch bei der Eisen-Vitamin C-Therapie der Anämien eine besondere therapeutische Wirkung auf das Knochenmark abgesprochen werden. Ihre Aufgabe besteht bei dieser Kombinationstherapie einzig in der Stabilisierung des neben ihr verabreichten Ferroeisens. Allerdings kann die Bedeutung dieser Schutzwirkung nicht genug betont werden, denn von ihr hängt letzten Endes der ganze Erfolg der peroralen Eisentherapie ab. Das Ferroeisen unterliegt nicht nur in vitro während seiner Aufbewahrung leicht der oxydativen Umwandlung in Ferrieisen, sondern ist dieser Gefahr ganz besonders stark nach seiner peroralen Verabreichung im Körper selbst während der Passage durch den Darmkanal ausgesetzt. Das entstehende Ferrieisen setzt infolge seiner therapeutischen Unwirksamkeit den Effekt der verabreichten Eisenmenge herab und beeinträchtigt gleichzeitig infolge seiner lokal reizenden Wirkung die Verträglichkeit der Eisenmedikation. Der therapeutische Effekt des verabreichten Eisens ist um so größer, je mehr Ferroeisen im Dünndarm unverändert zur Resorption kommt. Aus diesen Beziehungen ergibt sich der große Vorteil einer parenteralen Eisentherapie. Es ergibt sich daraus aber auch die große praktische Bedeutung, welche bei der peroralen Eisentherapie den stabilisierenden Zusatzstoffen zukommt. Je größer die reduktive Schutzwirkung des begleitenden Stabilisators ist, desto größer ist der Anteil des unverändert zur Resorption und damit auch zur Wirkung kommenden Ferroeisens, desto kleiner können also letzten Endes die Eisendosen sein, die zur Erreichung eines bestimmten antianämischen Effektes verabreicht werden müssen. Aus allem ergibt sich von selbst

eine bessere Verträglichkeit gut stabilisierter Ferroeisenpräparate. Die weiter oben ausführlich besprochenen Redoxeigenschaften der Askorbinsäure lassen diese als einen guten Oxydationsschutz der Ferroionen erscheinen, der eine optimale Ausnutzung des verabreichten Eisens gewährleistet. Allein in dieser Richtung können die guten therapeuthischen Erfahrungen bei der Anwendung der Eisen-Vitamin C-Therapie erklärt werden. Zu dieser Stabilisierung des Ferroeisens trägt im Darmkanal auch das mit der Nahrung verabreichte C-Vitamin mit bei. Es ist durchaus möglich, daß dem mit der täglichen Nahrung aufgenommenen Vitamin C ganz ähnlich beim Gesunden eine wichtige Rolle zur Erschließung des Nahrungseisens zukommt. Nochmals sei betont, daß die stabilisierende Wirkung der Askorbinsäure bei der Eisen-Vitamin C-Therapie nichts mit ihren Eigenschaften als Vitamin zu tun hat, sondern daß es sich hierbei um eine ganz allgemeine und vollkommen unspezifische Eigenschaft aller chemischen Substanzen mit hohem Redoxpotential handelt.

Von einer kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie der Anämien hat wohl als erster *Beck* (97) Gebrauch gemacht. Er berichtete 1931, daß bei den regelmäßig auftretenden Anämien der Frühgeburten, die sich der reinen Eisentherapie gegenüber fast refraktär verhalten, durch gleichzeitige Verabreichung von Eisen und Zitronensaft Erfolge zu erzielen sind. Ueber ganz ähnliche Erfahrungen hat jüngst *Scholz* (98) berichtet. Sie konnte bei Frühgeburten durch Verabreichung von täglich zwei Dragees Ferrostabil die Anämie weder verhindern noch wesentlich beeinflussen. Bessere Erfolge sah sie bei frühzeitig einsetzender Medikation von täglich einer Dragee Ferrostabil und 50 mg Redoxon. Die Zahl der Erythrocyten war hierdurch allerdings nicht sicher zu beeinflussen. Es konnte jedoch bei infektfreien Säuglingen ein Absinken der Hämoglobinwerte unter 70 Sahli verhindert werden. Bei Anwendung kleinerer Mengen von Redoxon trat meistens weiterer Abfall der Hämoglobinwerte ein. *Böger* und *Martin* (44) hatten bei der Behandlung sekundärer Anämien Erwachsener den Eindruck, daß es unter einer kombinierten Eisen-Cebion-Therapie zu einer intensiveren Blutregeneration kommt als bei reiner Eisenanwendung. Insbesondere soll dies bei der Behandlung der achlorhydrischen Anämien in Erscheinung treten. Bei dieser Anämieform sah auch *Bock* (13) eine bessere Wirkung des Ferrostabils bei gleichzeitiger Verabreichung von Zitronensaft.

Heilmeyer (25, 26, 27, 99) berichtet über zahlreiche gute Erfahrungen mit dem von ihm in die Therapie der Anämien eingeführten askorbinsauren Eisen. Die Verabreichung von täglich 200 bis 300 mg Ferroeisen peroral oder 5 bis 10 mg intravenös in der Form des „Ce-Ferro"

führte bei eisenempfindlichen Fällen, namentlich bei chronischen Blutungsanämien und achlorhydrischen Anämien zu recht guten Heilerfolgen, selbst dann, wenn vorher Ferrum reductum oder Ferrostabil versagt hatten. Der Vorteil des „Ce-Ferro" liegt vor allem darin, daß es auch intravenös verabreicht werden kann und damit nicht den zerstörenden Einflüssen des Dünndarmmilieus ausgesetzt ist. Bedrohliche Nebenerscheinungen sind dabei bisher nicht beobachtet worden, wohl aber häufig individuell verschieden stark auftretende histaminähnliche Gefäßreaktionen. Durch sehr langsame Ausführung der Injektionen (5 ccm in 3 Min.) können diese Nebenerscheinungen aber ganz vermieden werden. Die intravenöse Eisentherapie erscheint besonders in solchen Fällen indiziert, in denen es bei der peroralen Verabreichung des Eisens zu erheblichen Störungen von seiten des Verdauungskanals kommt. Einen durchaus befriedigenden Eindruck haben von der Anwendung des „Ce-Ferro" bei eisenempfindlichen Anämien auch *Cobet* (100), *Beiglböck* (101) und andere Autoren.

Ueber die Anwendung des „Ferro 66" liegen bisher fast nur Erfahrungen aus der Pädiatrie vor. *Stolleis* (102) berichtet aus der Klinik *Rominger* über gute Erfahrungen bei der Behandlung der verschiedenen Anämien im Säuglings- und Kindesalter, wie Kuhmilchanämie, Ziegenmilchanämie, Jaksch-Hayemscher Anämie und anderen Formen. „Ferro 66" erwies sich dabei in jeder Hinsicht als ein brauchbares Eisenpräparat, das bezüglich Stabilität, Dosierbarkeit und Verträglichkeit anderen Mitteln überlegen war. Es war bereits in Mengen von 25 bis 50 mg Ferroeisen pro die wirksam. Bei seiner Anwendung kam es in kürzester Zeit zu einer oft beträchtlichen Vermehrung der Retikulocyten und zu starkem Anstieg der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte. Auch *Glanzmann* (103) sah bei kindlichen Anämien gute Verträglichkeit und ausgezeichnete Wirkung des „Ferro 66", die schon mit sehr kleinen Dosen erreicht werden konnte. Bei der Behandlung der Frühgeburtenanämie verwendet *Doxiades* (104) das „Ferro 66". *Spörl* (105) konnte bei einem zweijährigen Mädchen eine typische achylische Chloranämie beobachten, die sich durch intramuskuläre Injektionen von reinem askorbinsaurem Eisen nicht bessern ließ. Es kam zwar zu einer Retikulocytenkrise, aber nicht zu wesentlicher Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins. Die perorale Verabreichung von „Ferro 66" erbrachte dann aber einen raschen Anstieg der Werte. *Hadorn* (106) hat eine ganze Anzahl von sekundären Anämien bei Kindern und auch bei Erwachsenen mit gutem Erfolg mit „Ferro 66" behandelt. Es kam in den meisten Fällen zu einer Vermehrung der Retikulocyten und zum Anstieg der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte. Die Verträg-

lichkeit war gut, Verdauungsstörungen wurden nur ganz vereinzelt beobachtet.

Die Dosierung, in der das „Ferro 66“ nach den Angaben der Herstellerin im allgemeinen zur Anwendung kommen soll, beträgt bei Säuglingen und Kleinkindern zweimal täglich fünf bis zehn Tropfen und bei Erwachsenen dreimal täglich fünfzehn Tropfen oder dreimal täglich eine Pastille. Verabreicht wird das Präparat während oder nach den Mahlzeiten. Die „Ferro 66“-Tropfen müssen stets verdünnt und gut verrührt, am besten in Milch oder in süßem Fruchtsaft eingenommen werden. Dadurch verliert das Präparat seinen unangenehmen Eisengeschmack. Bei Säuglingen setzt man die Tropfen der Flaschennahrung zu.

Wir haben an unserer Klinik ebenfalls die Eisen-Vitamin C-Präparate „Ferro 66“ und „Ce-Ferro“, die uns von den herstellenden Firmen in dankenswerter Weise zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt wurden, bei einer ganzen Reihe von Anämien verschiedenster Aetiologie in Anwendung gebracht und hierbei recht befriedigende Erfolge gesehen. Im folgenden sollen jetzt die bei dieser Behandlung gewonnenen Erfahrungen an Hand der Krankengeschichten der einzelnen Fälle dargelegt werden.

Fall 1. Magda Sch., 64jährige Ehefrau, Hb.-Nr. I/1360/1936.

Anamnese: Januar 1936 traten plötzlich heftige ziehende Schmerzen unter dem linken Rippenbogen auf. Es bestand dauernd starkes Hungergefühl. Diese Beschwerden nahmen seitdem langsam an Intensität zu. Gleichzeitig nahm das Körpergewicht dauernd ab, der Kräftezustand der Kranken wurde immer schlechter. Schließlich kam sie am 26. Juni 1936 zur Aufnahme in die Klinik.

Aufnahmebefund: Die Kranke befand sich in erheblich reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute waren blaß. Im linken Oberbauch war ein etwa zweifaustgroßer, verschieblicher Tumor deutlich palpabel, der bis zur Mittellinie reichte, glatte Oberfläche hatte und überall druckschmerzhaft war. Die Magenfunktionsprüfung ergab Anacidität. Röntgenologisch wurde an der großen Kurvatur des oberen Corpus ventriculi eine große unregelmäßig begrenzte Einbuchtung festgestellt, die der Lage des palpablen Tumors entsprach. Im Stuhl wurde Blut nachgewiesen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit $^{100}/_{124}$ mm (Westergreen) erheblich beschleunigt. Es bestand eine stark hypochrome Anämie: Hämoglobin 34%, Erythrocyten 3,12 Mill., F. I. = 0,54. Leukocyten 8200. Das Differentialblutbild war normal.

Diese Befunde sprachen vollkommen eindeutig für ein Carcinom

des Magens. Die Prognose des Falles war von vornherein infaust. Ein operativer Eingriff wurde vom Chirurgen abgelehnt.

Verlauf: In den vierundzwanzig Wochen, welche die Kranke in der Klinik verbrachte, konnte durch eine rein symptomatische Behandlung ihr zunächst recht schlechter Allgemeinzustand allmählich mehr und mehr gebessert werden, sodaß sie in den letzten Wochen das Bett verlassen durfte und bei der Entlassung bei gutem subjektivem Wohlbefinden war. Dies konnte jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß sich gleichzeitig das eigentliche Grundleiden zunehmend verschlimmerte.

Die symptomatische Anämie, für deren Entstehung einmal sicher die im Stuhl laufend nachweisbaren geringen Blutungen des Magens und daneben vielleicht auch eine vom Carcinom ausgehende toxische Schädigung der blutbildenden Gewebe verantwortlich zu machen waren, nahm in den ersten Wochen noch weiter zu. Eine mehrmals dringend angeratene Bluttransfusion lehnte die Patientin stets ängstlich ab. Weder durch Arsen noch durch Inhepton konnte eine deutliche Besserung des Blutbildes erreicht werden. Zu Beginn der zwölften Behandlungswoche zeigte der Blutstatus schließlich am 11. 9. 1936 nur noch Hämoglobin 30 %, Erythrocyten 1,95 Mill., F.I. = 0.77. Vom 14. bis 23. 9. erhielt die Kranke dann zehn Tage lang „Ferro 66“ und zwar durchschnittlich täglich 23 Tropfen (= 115 mg Ferroeisen) peroral. Danach war am 2. 10. 1936 eine ganz erhebliche Besserung des Blutbildes festzustellen: Hämoglobin 45 %, Erythrocyten 2,56 Mill., FI. = 0,88.

Eine am 5. 10. 1936 durchgeführte Blutuntersuchung ließ erkennen, daß der Anstieg der Erythrocyten noch anhielt, daß der Hämoglobinwert aber bereits wieder abgesunken war: Hämoglobin 40 %, Erythrocyten 2,85 Mill., F.I. = 0,70.

In den nächsten Wochen sank der Hämoglobinwert dann immer weiter ab, während der Erythrocytenwert unverändert blieb. Am 23. 10. 1936 zeigte das Blutbild Hämoglobin 32 %, Erythrocyten 2,84 Mill., F.I. = 0,56.

Vom 21. 10. 1936 an erhielt die Kranke bis zu ihrer Entlassung sieben Wochen lang wieder „Ferro 66“ und zwar durchschnittlich täglich dreizehn Tropfen (= 65 mg Ferroeisen). Ein weiteres Absinken des Hämoglobinwertes wurde sofort verhindert, zu einer Besserung der Blutwerte kam es diesmal jedoch nur langsam und in geringem Maße:

12. 11. 1936:	Hämoglobin 33 %,	Erythrocyten 2,88 Mill.,	F.I. = 0,57
20. 11. 1936:	„ 35 %,	„ 3,31 „ ,	F.I. = 0,53
4. 12. 1936:	„ 37 %,	„ 3,30 „ ,	F.I. = 0,56
11. 12. 1936:	„ 39 %,	„ 3,36 „ ,	F.I. = 0,58

Am 11. 12. 1936 wurde die Patientin auf eigenen Wunsch entlassen. Nach einem Bericht ihres Hausarztes verschlechterte sich dann alsbald ihr Zustand immer mehr. Die Kachexie nahm weiter zu. Schließlich erlahmte die Herzkraft mehr und mehr und am 8. 3. 1937 erlag die Kranke ihrem Leiden.

Die Medikation von „Ferro 66" hat in diesem schweren Fall einer Carcinomanämie recht guten Erfolg gehabt. Namentlich bei seiner ersten Anwendung führte es rasch zu einer starken Vermehrung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte. Die unter dieser Therapie einsetzende Stimulation der Knochenmarkstätigkeit hielt auch nach dem Absetzen des Präparates noch an, sodaß die Erythrocytenwerte trotz der dauernden Blutverluste nicht abnahmen. Der rein substituierende Materialeffekt des Eisens hörte mit dem Absetzen der Therapie augenblicklich auf, Hämoglobin und F. I. sanken sofort wieder ab. Weniger eindrucksvoll war die Besserung der Blutwerte bei der zweiten Anwendung des Präparates, obwohl auch hier eine deutliche Beeinflussung festzustellen war. Es machte den Eindruck, daß sich in den letzten Wochen mit dem übrigen objektiven Zustand der Patientin auch die Regenerationskraft des Knochenmarks erheblich verschlechtert hatte. Erwähnt sei noch, daß die Patientin das „Ferro 66" in den verabreichten kleinen Dosen stets gut vertragen hat.

Fall 2. Käthe B., 29jährige Ehefrau, Hb. Nr. I/4482/1936.

Anamnese: Am 12. 11. 1936 hatte sie bei der Geburt ihres ersten Kindes einen starken Blutverlust von angeblich etwa 1 1/2 Liter. Zwei Tage nach der Entbindung trat Fieber auf. Danach war die Patientin zunächst zwei Wochen lang fieberfrei, am 30. 11. traten aber erneut Temperaturen auf, die seitdem dauernd bestanden und ausgesprochen septischen Charakter hatten. Das Befinden der Kranken wurde immer schlechter. Am 16. 12. 1936 wurde sie in benommenem Zustande in die Klinik eingeliefert.

Aufnahmebefund: Die Kranke war benommen und delirierte. Die Körpertemperatur betrug 39,0° C bei einer Pulsfrequenz von 105/min. Am rechten Oberschenkel und in der rechten Leistenbeuge waren verdickte, druckschmerzhafte Stränge zu tasten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit $^{120}/_{155}$ mm (Westergreen) erheblich beschleunigt. Es bestand eine starke sekundäre Anämie: Hämoglobin 30 %, Erythrocyten 1,57 Mill., F. I. = 0,96. Leukocyten 6000. Das Differentialblutbild war normal.

Auf Grund dieser Befunde wurde eine Thrombophlebitis der Venen des kleinen Beckens und des rechten Beines diagnostiziert. Für die Entstehung der Anämie mußte der starke Blutverlust bei der Ent-

bindung und ferner der septische Prozeß verantwortlich gemacht werden.

Verlauf: Nachdem zunächst durch zwei Transfusionen von je 200 ccm der Blutstatus etwas gebessert worden war, wurde am 19. 12. gegen den thrombophlebitischen Prozeß vorgegangen, indem an der Innenseite des rechten Oberschenkels zwölf Blutegel angesetzt wurden. In den nächsten Wochen wurde das Bein dann durch eine Schiene dauernd ruhiggestellt und täglich Alkoholumschläge gemacht. Das Blutbild zeigte nach Anwendung der Blutegel am 21. 12. eine erhebliche Verschlechterung: Hämoglobin 22%, Erythrocyten 1,38 Mill., F. I. = 0,8.

Es wurde sofort eine Transfusion von 340 ccm und nach zwei Tagen noch eine von 420 ccm Blut durchgeführt. Dadurch konnte der bedrohliche Zustand schnell überwunden werden und am 27. 12. eine bedeutende Besserung der Anämie festgestellt werden: Hämoglobin 45%, Erythrocyten 2,48 Mill., F. I. = 0,9.

Am folgenden Tage wurde dann noch eine Transfusion von 230 ccm vorgenommen. Der Hämoglobinwert stieg darauf jedoch nicht weiter an, er betrug am 31. 12. 46%. Alle fünf Transfusionen mit zusammen 1390 ccm Blut wurden von der Patientin gut vertragen.

Inzwischen war der thrombophlebitische Prozeß unter der Behandlung rasch abgeklungen und das septische Zustandsbild vollkommen beseitigt. Es wurde dann versucht, die Anämie durch Eisenmedikation weiter zu bessern. Zunächst erhielt die Kranke sieben Tage lang täglich dreimal 0,5 g Ferrum reductum und daneben gleichzeitig Acidum hydrochloricum. Danach zeigte der Blutstatus am 5. 1. 37: Hämoglobin 46%, Erythrocyten 3,6 Mill., F. I. = 0,64.

Der Hämoglobinwert hatte sich unter der Eisentherapie also nicht verändert. Der Anstieg der Erythrocyten muß sicherlich zum großen Teil noch als Folge der letzten Transfusion erklärt werden. Danach bekam die Kranke vier Tage lang täglich dreimal fünf Tropfen „Ferro 66“ (= 75 mg Ferroeisen täglich) und daneben wieder Salzsäure. Am 12. 1. wurde eine weitere Besserung der Anämie, vor allem nun auch des Hämoglobinwertes festgestellt: Hämoglobin 50%, Erythrocyten 4,11 Mill., F. I. = 0,61.

Die Kranke erhielt anschließend noch einige Tage lang täglich dreimal zehn Tropfen „Ferro 66“, ein neuer Blutbefund wurde aber nicht mehr erhoben. Mit dem Zurückgehen der Thrombophlebitis und der sekundären Anämie hatte sich auch das Allgemeinbefinden der Patientin erheblich gebessert. Unverändert war jedoch ihr eigentümliches psychisches Verhalten geblieben, das an einen akuten Schub einer Schizophrenie denken ließ. Nach insgesamt vierwöchiger Be-

handlung wurde die Kranke deshalb am 15. 1. 37 in die psychiatrische Klinik verlegt.

„Ferro 66“ hat auch in diesem allerdings nur sehr kurzen Versuch bei einer durch Bluttransfusionen und Kausaltherapie bereits gut gebesserten Blutungs- und Infektanämie eine gute Wirksamkeit auf das rote Blutbild erkennen lassen, die der des Ferrum reductum überlegen war. Das Präparat wurde von der Kranken ausgezeichnet vertragen.

Fall 3. Berta H., 44jährige Ehefrau, Hb. Nr. I/4933/1936.

Anamnese: Der Vater war leberkrank, die Mutter litt dauernd an Blutarmut. Die Patientin selbst war von jeher blutarm. 1935 wurde bei ihr an unserer Klinik eine perniziöse Anämie mit totaler Achylie festgestellt. Seitdem stand sie in ambulanter Behandlung der Klinik. Die Anämie sprach zunächst sehr gut auf Lebertherapie an, verhielt sich jedoch schließlich vollkommen refraktär gegen Leber. Die Kranke wurde deswegen am 11. 1. 37 stationär aufgenommen. Sie klagte über Schwächegefühl und Müdigkeit, Schwindelgefühl, Frieren, Schlaflosigkeit, Appetitmangel und unregelmäßigen Stuhlgang (abwechselnd Durchfälle und Verstopfung).

Aufnahmebefund: Haut und sichtbare Schleimhäute waren blaß. Die Zunge war an Spitze und Rändern atrophisch. Die Milz war deutlich palpabel. Die Magenfunktionsprüfung ergab eine histaminrefraktäre Anacidität. Pepsin und Labferment waren vorhanden. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit $^{8}/_{19}$ mm (Westergreen) mäßig beschleunigt. Im Blutbild waren die Werte für alle drei Formelemente herabgesetzt: Hämoglobin 38 %, Erythrocyten 2,86 Mill., F. I. = 0,66. Mittlere Erythrocytengröße 7,54 µ/1000. Retikulocyten 14 ‰. Es bestand Anisocytose und Poikilocytose. Leukocyten 5700. Das Differentialblutbild war normal. Thrombocyten 77 220.

Die Sternalpunktion ergab ebenfalls den Befund einer sekundären Anämie. Auf Grund dieser Befunde mußte der durch die Anamnese nahegelegte Verdacht auf perniziöse Anämie aufgegeben werden und eine achlorhydrische Anämie diagnostiziert werden.

Verlauf: In den ersten zehn Tagen wurde gegen die Anämie nicht vorgegangen. Am 20. 1. 1937 lagen dann nahezu die gleichen Werte vor wie bei der Aufnahme: Hämoglobin 39 %, Erythrocyten 3,0 Mill., F. I. = 0,65. Retikulocyten 14 ‰. Leukocyten 4300.

In den folgenden zehn Tagen erhielt die Patientin dann täglich dreimal zehn Tropfen „Ferro 66“ (= 150 mg Ferroeisen täglich) und daneben gleichzeitig Acidum hydrochloricum. Danach war am 30. 1. eine gute Besserung der Anämie zu erkennen: Hämoglobin 47 %, Erythrocyten 3,6 Mill., F. I. = 0,65. Retikulocyten = 70 ‰.

In den folgenden neun Tagen erhielt die Kranke statt des „Ferro 66“ täglich dreimal zwei Dragees „Ferrostabil“ und daneben wie zuvor Salzsäure. Bereits nach vier Tagen war am 3. 2. eine weitere gute Besserung festzustellen: Hämoglobin 51%, Erythrocyten 3,9 Mill., F. I. = 0,65. Nach insgesamt neuntägiger Medikation von „Ferrostabil“ wurde am 9. 2. der letzte Blutstatus erhoben: Hämoglobin 54%, Erythrocyten 3,8 Mill., F. I. = 0,71.

Wenn die Anämie sich nicht mehr in demselben Maße gebessert hatte wie zuvor, so müssen hierfür die in den letzten fünf Tagen bestehenden menstruellen Blutungen verantwortlich gemacht werden. Da die Patientin sich auch subjektiv vollkommen wohl fühlte und frei von allen bei der Aufnahme bestehenden Beschwerden war, wurde sie nach insgesamt vierwöchiger Behandlung auf ihren Wunsch in ambulante Nachbehandlung entlassen.

„Ferro 66“ hat sich in diesem Fall einer achlorhydrischen Anämie als ein schnell und gut wirksames und dabei ausgezeichnet verträgliches Eisenpräparat erwiesen. Es führte zu einer starken Vermehrung der Retikulocyten und zum Anstieg der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte im Blut. Ein Unterschied in der Wirksamkeit von „Ferro 66“ und „Ferrostabil“ ließ sich nicht erkennen. An diesem Fall erscheint weiterhin noch interessant, daß hier bei einer Patientin mit zweifellos ererbter Disposition eine lange Jahre bestehende echte perniziöse Anämie, die durch laufende Lebermedikation beeinflußt werden konnte, plötzlich in das typische klinische Bild einer achlorhydrischen Anämie überging, die nun gegen Leber refraktär war, aber auf Eisenmedikation ausgezeichnet ansprach. Damit stellt dieser Fall einen Beitrag zu der Vermutung einer engen Verwandtschaft zwischen diesen beiden Anämieformen dar, welche sich bisher vor allem auf Beobachtungen über eine Umwandlung achlorhydrischer Anämien in perniziöse Anämien stützt.

Fall 4. Anton K., 74jähriger Patient, Hb. Nr. I/4952/1936.

In diesem Fall eines sehr rasch zum Tode führenden Carcinoms des Magens mit Metastasen in der Leber konnte die hochgradige sekundäre Anämie durch die Verabreichung von „Ferro 66“ nicht beeinflußt werden. Die Werte des roten Blutbildes fielen ständig weiter ab. Bei der Schwere dieses Falles nimmt dieser Mißerfolg jedoch nicht wunder.

Fall 5. Christine N., 56jähriges Fräulein, Hb. Nr. I/5815/1936.

Anamnese: Juli 1935 bemerkte sie zum erstenmal einen faustgroßen harten Tumor im linken Oberbauch, der keine Beschwerden machte. März 1936 wurde bei ihr eine positive Wa.R. festgestellt. Es wurde sofort eine spezifische Kur durchgeführt. Eine zweite Kur folgte im

Januar 1937. Dabei stellte der Arzt einen Riesenmilztumor fest sowie hochgradige Anämie und Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Die Kranke wurde deshalb am 22. 2. 1937 in die Klinik eingewiesen. Ihr Allgemeinbefinden hatte sich in der letzten Zeit erheblich verschlechtert. Sie fühlte sich stets matt und müde. Der Appetit war gut. Das Körpergewicht hatte sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert. Seit etwa zwei Jahren bestanden leichte Nachtschweiße.

Aufnahmebefund: Der Allgemeinzustand war schlecht. Haut und sichtbare Schleimhäute waren blaß. Es wurde ein hepato-lienaler Symptomenkomplex festgestellt. Die Leber war mäßig vergrößert, ihr Rand stand zwei Querfinger unter dem Rippenbogen. Ihre Konsistenz war hart. Die Milz füllte als großer Milztumor die ganze linke Bauchseite aus. Sie reichte bis in das kleine Becken hinab. Sie war hart und an der Oberfläche glatt. Der Rand war deutlich zu fühlen, er zeigte in der Gegend des Nabels eine Einkerbung. Die Wa.R. war dreifach positiv. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit $^{15}/_{37}$ mm (Westergreen) beschleunigt. Es bestand starke Anämie und Leukopenie: Hämoglobin 54 %, Erytrocyten 3,4 Mill., F.I. = 0,79.

Mittlere Erythrocytengröße 7,6 µ/1000. Retikulocyten 12 ‰. Leukocyten 2650. Im Differentialblutbild bestand eine starke Lymphocytose von 77 %. Bei der Mehrzahl der Lymphocyten handelte es sich um auffallend große Zellen.

Da beim Adrenalinversuch keine wesentliche Ausschüttung von weißen Blutzellen erfolgte, und da die Sternalpunktion keinen besonderen Befund ergab, mußte ein Verdacht auf aleukämische Leukämie wieder aufgegeben werden. Eine sichere Diagnose konnte nicht gestellt werden. Es handelte sich bei der Kranken um eine Splenomegalie, deren Ursache wahrscheinlich luischer Art war. Es wurde auch an Morbus Banti und an Milzvenenthrombose gedacht. Die symptomatische Anämie und die Neutropenie müssen als Folge der Hypersplenie aufgefaßt werden, durch die der physiologische hemmende Einfluß der Milz auf die Tätigkeit des Knochenmarks übermäßig gesteigert wird.

Verlauf: Auf Grund der positiven Wa.R. wurde eine antiluetische Kur mit Neosalvarsan und Bismogenol eingeleitet. Diese wurde zunächst gut vertragen. Nachdem etwa 3,5 g Neosalvarsan verabreicht waren, kam es jedoch in der siebenten Woche des Klinikaufenthaltes zu einer schweren Dermatitis und Pyodermie, sodaß die Kur abgebrochen werden mußte. Der Zustand der Kranken war dann wochenlang sehr schlecht. In der elften Woche war die Dermatitis gebessert, es traten aber immer noch zahlreiche Furunkel und Karbunkel auf, die incidiert werden mußten. Temperatur und Puls waren stets erhöht.

Von der vierzehnten Woche an besserte sich der Zustand der Patientin allmählich wieder. Sie erholte sich dann bald recht gut. Das Blutbild blieb in den ersten acht Wochen im wesentlichen unverändert. Am 20. 4. ergab die Blutuntersuchung: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3,94 Mill., F. I. = 0,71. Leukocyten 2850. Es bestand immer noch relative Lymphocytose.

Mit der Ausbildung der Salvarsan-Dermatitis kam es zu einer weiteren Verschlechterung des roten Blutbildes und gleichzeitig zum Anstieg der Leukocyten. Am 3. 5. ergab die Blutuntersuchung: Hämoglobin 50%, Erythrocyten 3,0 Mill., F. I. = 0,83. Leukocyten 4700.

Die Patientin erhielt nun gegen die Anämie täglich dreimal fünf Tropfen „Ferro 66". Nach fünftägiger Anwendung mußte dieses jedoch wieder abgesetzt werden, weil es Durchfälle verursachte.

Am 11. 5. zeigte der Blutstatus: Hämoglobin 45%, Erythrocyten 3,16 Mill., F. I. = 0,72. Leukocyten 4650. Das Differentialblutbild war jetzt normal, es war also unter der akuten Entzündung zu einer Vermehrung der Neutrophilen gekommen.

An den drei folgenden Tagen wurden zwei Bluttransfusionen zu 240 ccm und drei intravenöse Injektionen zu je 500 mg Cebion verabfolgt. Darauf ergab die Blutuntersuchung am 14. 5.: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 2,82 Mill., F. I. = 0,98. Leukocyten 2700. Das Differentialblutbild zeigte 84% Segmentkernige und 16% Lymphocyten.

Am 18. 5. hatte sich der Hämoglobinwert bereits wieder erheblich verschlechtert: Hämoglobin 40%, Erythrocyten 2,95 Mill., F. I. = 0,69. Leukocyten 2100.

Die Anämie war auch durch drei weitere Transfusionen mit zusammen 890 ccm nicht wesentlich zu beeinflussen. Am 1. 6. zeigte der Blutstatus: Hämoglobin 45%, Erythrocyten 2,94 Mill., F. I. = 0,78. Leukocyten 1450.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Ferrum reductum, Acidum hydrochloricum und Hepamult gelang es dann schließlich, nachdem nun auch die Pyodermie gebessert worden war, ein Ansteigen der Blutwerte zu erzielen. Das Ferrum reductum mußte alsbald wieder abgesetzt werden, weil es Leibschmerzen und Durchfälle hervorrief.

Am 15. 6. ergab die Untersuchung: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3,42 Mill., F. I. = 0,81. Die Leukocytenwerte, die unter der Einwirkung des Cebions (s. hierüber S. 17) bis auf 1450 abgefallen waren, waren jetzt bereits wieder auf 2050 angestiegen. Am 24. 6. wurden bereits 2800 gezählt. Das rote Blutbild blieb in den letzten Wochen unverändert. Unter der Medikation von Ferrum reductum besserte es sich weiter. Am 13. 7. zeigte der Blutbefund: Hämo-

globin 58%, Erythrocyten 3,12 Mill., F.I. = 0,94. Leukocyten 3300. Es bestand wieder relative Lymphocytose.

Die Wa.R. war wieder dreifach positiv. Auch der Milztumor war unverändert. Gebessert hatte sich allein das subjektive Befinden der Patientin. Am 13. 7. 37 wurde sie zur weiteren Erholung in ein Erholungsheim überwiesen.

In diesem Fall einer splenomegalen Anämie konnte eine Besserung des Blutbildes durch Verabreichung von „Ferro 66" nicht erzielt werden, weil das Präparat ebenso wie später das Ferrum reductum zu Verdauungsstörungen führte und deshalb bald wieder abgesetzt werden mußte. Auch die Verabreichung von Salvarsan führte bei der Kranken zu hyperergischen Reaktionen. Interessant ist an dem Fall vor allem der depressive Einfluß der l-Askorbinsäure auf das leukopenische weiße Blutbild.

Fall 6. August Pf., 42jähr. Oberwachtmeister, Hb. Nr. I/3244/1937.

Anamnese: August 1917 wurde er an der Front durch Granatsplitter schwer verwundet. Im Lazarett wurden sechs Splitter aus dem Oberkörper entfernt, während drei weitere zurückblieben. 1919 trat plötzlich Bluthusten auf, das sich nach vierzehntägiger Bettruhe aber wieder besserte. Seit dieser Zeit hatte der Patient dann lange keine Beschwerden von Seiten der Splitter. Er trieb sehr viel Sport und war durchaus voll leistungsfähig. 1929 kam es wieder zu kurzdauernder Haemoptoe. Ein aus dieser Zeit vorliegender Röntgenbefund beschreibt drei Steckschüsse in der linken Lunge. In der Nacht zum 2. 10. 37 wachte der Patient plötzlich mit starkem Hustenreiz auf und entleerte bei der Expektoration etwa eine halbe Tasse voll schaumiges Blut. Am Morgen entleerte er beim Aufstehen eine ganze Tasse voll Blut. Zwei Tage später trat wieder Bluthusten auf. Am 7. 10. kam es morgens wieder zur Expektoration einer großen Blutmenge. Dabei verspürte der Kranke auf der linken Brustseite stechende Schmerzen. Es trat dann etwa alle zwei Stunden eine Haemoptoe ein. Der Kranke fühlte sich zunehmend schlechter, bekam Schwindelgefühl und fror in den Beinen. Am Mittag des 7. 10. 1937 wurde er deshalb in die Klinik eingeliefert.

Aufnahmebefund: Der Patient machte einen stark anämischen Eindruck. Die Körpertemperatur war auf 39,5° C erhöht. Ueber der linken Lunge wurde zwischen Clavicula und Herzgrenze ein handtellergroßer Bezirk festgestellt, über dem der Klopfschall gegenüber rechts gedämpft war und über dem das Atemgeräusch abgeschwächt war. Ein entsprechender Bezirk war auch links-hinten-oben nachzuweisen. Die Lungenaufnahme ließ im linken Oberfeld eine intensive

gleichmäßige Trübung mit verstärktem Hervortreten der Zeichnung erkennen. Oberhalb der dritten linken vorderen Rippe projizierte sich ein größerer unregelmäßig geformter Metallschatten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit $^{31}/_{60}$ mm (Westergreen) stark beschleunigt. Es bestand eine sekundäre Anämie und eine geringe Leukocytose: Hämoglobin 75%, Erythrocyten 3,69 Mill., F.I. = 1,02. Leukocyten 10750. Im Differentialblutbild fanden sich 5% Jugendformen, sonst war es normal.

Nach der Anamnese und nach den Befunden handelte es sich bei dem Patienten um einen Granatsplitter im linken Lungenoberlappen, der durch langsame Verlagerung zur Arrosion von Lungengefäßen geführt hatte. Hieraus erklärten sich die Haemoptoen und die Blutungsanämie.

Verlauf: Während der ersten acht Tage hatte der Kranke täglich eine Haemoptoe. Die Menge des expektorierten Blutes schwankte zwischen 40 und 300 ccm. In den Zwischenzeiten hustete er ein sanguinolentes Sputum aus. Durch tägliche Verabreichung verschiedener Haematostatica konnte nur ein vorübergehendes Aufhören der Blutungen erreicht werden. Auch tägliche Verabreichung von 100 mg Cebion war ohne Erfolg. Es kam unter der Therapie täglich zu Haemoptoen verschiedener Stärke. Am 25. 10. hustete der Kranke 450 ccm Blut aus. Die Anämie verschlechterte sich infolge der dauernden Blutverluste erheblich. Am 26. 10. zeigte der Blutbefund: Hämoglobin 60%, Erythrocyten 3,0 Mill., F.I. = 1,0.

Der Versuch, durch Anlage eines Pneumothorax die Lungenblutungen zum Stehen zu bringen, scheiterte wegen breitflächiger Adhärenz der Lungenwand. Vom 29. 10. ab erhielt der Patient gegen die Anämie täglich dreimal fünf Tropfen „Ferro 66“ (= 75 mg Ferroeisen täglich). Obwohl täglich eine Haemoptoe erfolgte, besserte sich das Blutbild unter dieser Therapie ganz erheblich. Nach einer starken Haemoptoe von 200 ccm fiel die Zahl der Erythrocyten, die inzwischen schon auf 3,6 Mill. angestiegen war, jedoch wieder ab. Am 9. 11. zeigte die Blutuntersuchung: Hämoglobin 70%, Erythrocyten 3,0 Mill., F.I. = 1,16.

Der Hämoglobinwert hatte sich also unter der Medikation von „Ferro 66“ trotz dauernder Blutverluste gut gebessert. In den folgenden zehn Tagen trat kein Bluthusten mehr auf. Dennoch wurde bei dem Patienten am 19. 11. eine Phrenicusexhairese links vorgenommen. Die Röntgenkontrolle ergab danach vollständige Ruhigstellung des höher getretenen linken Zwerchfells. Während der weiteren Beobachtung traten Haemoptoen nicht wieder auf. Gegen die Anämie war bis zum 17. 11. täglich „Ferro 66“ verabreicht worden, insge-

samt 20 Tage lang. Am 23. 11. konnte eine gute Besserung der Anämie festgestellt werden: Hämoglobin 70%, Erythrocyten 4,1 Mill., F. I. = 0,85.

Seit dem Ausbleiben neuer Blutverluste war die Zahl der Erythrocyten also erheblich angestiegen, während der Hämoglobinwert sich nicht verändert hatte. Das Allgemeinbefinden des Patienten hatte sich wesentlich gebessert, das Körpergewicht nahm zu. Der Patient konnte schließlich bei gutem Wohlbefinden entlassen werden.

Die Medikation von „Ferro 66" hat in diesem Fall einer Blutungsanämie recht guten Erfolg gehabt. Trotz dauernder und starker Blutungen stieg der Hämoglobinwert in kurzer Zeit um 10% an. Nach dem Aufhören der Blutungen kam es dann auch zu einer raschen Vermehrung der Erythrocyten. Ein weiterer Anstieg des Hämoglobinwertes konnte allerdings nicht mehr erreicht werden. Die Verträglichkeit des Präparates war ausgezeichnet.

Fall 7. Ursula H., 36jährige Hausangestellte, Hb.-Nr. I/3607/1937.

Anamnese: 1928 verschlechterte sich das bis dahin stets gute Allgemeinbefinden erheblich. Die Patientin verlor ihre frische Gesichtsfarbe, wurde zunehmend blasser und fühlte sich dauernd müde und abgespannt. Die Haut nahm eine gelbliche Farbe an. Die Kranke litt unter häufigen Kopfschmerzen. Der Appetit fehlte, sie hatte aber eine Vorliebe für stark saure Speisen. Ab und zu traten ziehende Schmerzen in den Armen und Beinen auf. Zur gleichen Zeit machten sich Atemnot und Herzklopfen bemerkbar, sodaß sie ihre Arbeit nicht mehr verrichten konnte.

1929 ging die Kranke wegen weiterer Verschlechterung dieses Zustandes zum Arzt, der von Bleichsucht sprach und Eisenwein, Tropfen für das Herz und sechswöchige Bettruhe verordnete. Darauf besserte sich ihr Befinden wieder soweit, daß sie ihrer Arbeit nachgehen konnte. 1930 verschlechterte sich ihr Zustand aber bereits wieder erheblich. Seit dieser Zeit leidet die Kranke auch an häufigen Nasen- und Zahnfleischblutungen. Auf der Lippenschleimhaut bestanden dauernd Blutpunkte. Alle diese Beschwerden konnten durch mehrfachen Krankenhausaufenthalt nur jeweils vorübergehend gebessert werden. Sie konnte dann leichtere Arbeiten wieder ausführen.

Seit Sommer 1937 verschlechterte sich ihr Befinden wieder mehr. Sie wurde wiederum blasser und fühlte sich matt und müde. Am 28. 10. 1937 kam sie deswegen zur Behandlung in die Klinik.

Aufnahmebefund: Haut und sichtbare Schleimhäute waren sehr blaß. Die Zunge war glatt. An der Unterlippe bestanden nadelstichgroße Blutpunkte. Bei tiefer Einatmung war der untere Milzpol deut-

lich zu tasten. Die Magenfunktionsprüfung ergab eine histaminrefraktäre Anacidität. Sensibilitätsstörungen konnten nicht festgestellt werden. Rumpel-Leede war an den Extremitäten negativ. Blutungs- und Gerinnungszeit waren normal. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit $^{18}/_{45}$ mm (Westergreen) beschleunigt. Im Blutbild waren die Werte für sämtliche Formelemente herabgesetzt: Hämoglobin 39 %, Erythrocyten 2,50 Mill., F. I. = 0,78. Mittlere Erythrocytengröße 7,9 µ/1000. Retikulocyten 12 %o. Es bestand Anisocytose. Poikilocytose war nicht vorhanden. Die Resistenzwerte der Erythrocyten waren normal. Leukocyten 4550. Das Differentialblutbild war normal. Thrombocyten 143 000.

Auf Grund dieser Befunde wurde eine achlorhydrische Anämie diagnostiziert.

Verlauf: Die Patientin erhielt anfangs reine Gemüsekost. Wegen der Anacidität bekam sie laufend Acidum hydrochloricum dilutum, und zwar bei jeder Mahlzeit 30 Tropfen. Gegen die Anämie wurde am 3., 6. und 9. 11. jedesmal 5 ccm Campolon intramuskulär verabreicht und vom 6. bis 21. 11. täglich dreimal drei Tabletten Thioalbin peroral verabreicht. Dabei kam es zu einer für Leberpräparate typischen Retikulocytenkrise, die am 8. 11. mit 58 %o ihr Maximum erreichte und dann wieder abfiel, sodaß vom 20. 11. ab wieder Werte von 10 bis 15 %o gefunden wurden. Unter dieser Therapie kam es zu einer ausgezeichneten Besserung der Anämie:

8. 11. 1937: Hämoglobin 44 %, Erythrocyten 3,12 Mill., F.I. = 0,70
10. 11. 1937: „ 54 %, „ 3,74 Mill., F.I. = 0,74
16. 11. 1937: „ 58 %, „ 4,01 Mill., F.I. = 0,68
21. 11. 1937: „ 57 %, „ 3,95 Mill., F.I. = 0,71

Das Allgemeinbefinden der Patientin war leidlich wohl. Da sie die Gemüsenahrung nicht mehr mochte, erhielt sie jetzt täglich 100 g Fleisch. Darauf besserte sich ihr Appetit etwas.

Vom 23. 11. bis zum 3. 12. erhielt die Kranke täglich dreimal drei Tabletten Thioalbin mit Eisen. Die Zahl der Retikulocyten stieg während dieser Zeit auf 24 %o an, eine Besserung der Anämie wurde aber nicht erreicht. Vielmehr kam es zu einem geringen Abfall: 3. 12. 1937: Hämoglobin 54 %, Erythrocyten 3,70 Mill., F.I. = 0,72.

Vom 4. 12. ab wurde bis zur Entlassung täglich dreimal drei Tabletten Thioalbin mit Eisen und Kupfer verabreicht. Nach einer Woche war noch keine Besserung der Anämie zu erkennen:
11. 12. 1937: Hämoglobin 55 %, Erythrocyten 3,82 Mill., F.I. = 0,7.

Vom 13. bis 18. 12. erhielt die Patientin neben dem Thioalbin täglich 2 ccm Pernaemyl intramuskulär verabreicht. Auch jetzt trat keine Besserung der Blutwerte ein.

Es wurde dann vom 20. bis 31. 12. nochmals ein Versuch mit täglich 5 ccm Campolon intramuskulär gemacht. Es war wieder eine gute Besserung der Anämie festzustellen:

21. 12. 1937:	Hämoglobin	54 %,	Erythrocyten	3,75 Mill.,	F.I. = 0,73
23. 12. 1937:	„	58 %,	„	3,98 Mill.,	F.I. = 0,74
26. 12. 1937:	„	60 %,	„	4,41 Mill.,	F.I. = 0,68
30. 12. 1937:	„	60 %,	„	5,09 Mill.,	F.I. = 0,60

Die Patientin fühlte sich immer noch etwas müde und abgespannt.

In den nächsten Wochen wurde vom 3. 1. bis zum 9. 2. 1938 neben dem Thioalbin weiterhin täglich 5 ccm Campolon intramuskulär injiziert und daneben ferner vom 1. bis 7. 1., am 9. und 10., vom 12. bis 20. und vom 27. 1. bis zum 5. 2. jedesmal täglich 5 ccm „Ce-Ferro“ (= 10 mg Ferroeisen) intravenös verabreicht. Mit dieser kombinierten Leber-Eisen-Therapie wurde ein ausgezeichneter Erfolg erzielt:

6. 1. 1938:	Hämoglobin	58 %,	Erythrocyten	3,8 Mill.,	F.I. = 0,76
20. 1. 1938:	„	58 %,	„	4,4 Mill.,	F.I. = 0,6
26. 1. 1938:	„	60 %,	„	5,2 Mill.,	F.I. = 0,6
3. 2. 1938:	„	65 %,	„	4,4 Mill.,	F.I. = 0,7
10. 2. 1938:	„	70 %,	„	5,0 Mill.,	F.I. = 0,7

Auch das Allgemeinbefinden der Patientin hatte sich jetzt bedeutend gebessert. Sie war bei gutem Wohlbefinden. Das Körpergewicht hatte zugenommen. Am 10. 2. 1938 wurde die Patientin auf eigenen Wunsch gebessert in weitere Schonung entlassen.

Die gleichzeitige parenterale Medikation von Campolon und „Ce-Ferro“ hat in diesem Fall einer achlorhydrischen Anämie zu einer schnellen und ausgezeichneten Besserung der Blutwerte geführt. Es kam zu einer starken Vermehrung der Erythrocyten und vor allem zu einem raschen Anstieg des Hämoglobinwertes, der vorher durch reine Lebertherapie und durch Thioalbin nicht über Werte von 55 bis 60 % gebessert werden konnte. Insgesamt wurden der Patientin mit 28 „Ce-Ferro“-Injektionen, die sie stets gut vertrug, 280 mg Ferroeisen zugeführt. Der damit erzielte Anstieg des Hämoglobins betrug 12 %.

Fall 8. Johann F., 61 jähriger Metzgermeister, Hb. Nr. I/3808 und 5141/1937.

Anamnese: Anfang Oktober 1937 traten plötzlich mehrmals Bluterbrechen und Blutstühle auf. Er ließ sich deshalb am 13. 10. in einer Privatklinik aufnehmen. Hier traten noch mehrere Blutstühle auf. Die Anämie wurde durch zwei Bluttransfusionen gebessert. Als Ursache der Blutungen wurde ein bei der Breipassage gefundenes Duodenaldivertikel angesprochen. Nach drei Wochen wurde der Kranke

bei gutem Befinden auf seinen Wunsch entlassen. Am 8. 11. 1937 kam er wegen erneuter Blutungen in unsere Klinik.

Aufnahmebefund: Der Allgemeinzustand war sehr schlecht. Haut und sichtbare Schleimhäute waren blaß. Im Oberbauch bestand geringer Druckschmerz. Die Leber war vergrößert, ihr Rand stand drei Querfinger unter dem Rippenbogen. Die Magenausheberung ergab Anacidität und Blutbeimischung. Rektaluntersuchung, Breipassage und Kontrasteinlauf ließen keinen sicheren pathologischen Befund erkennen. Im Stuhl war der Blutnachweis stark positiv. Die Blutsenkung war mit $^{73}/_{91}$ mm (Westergreen) stark beschleunigt. Es bestand eine sekundäre Anämie: Hämoglobin 50%, Erythrocyten 2,85 Mill., F. I. = 0,89. Leukocyten 3600. Das Differentialblutbild war normal.

Eine sichere Diagnose ließ sich an Hand dieser Befunde nicht stellen. Als Ursache der Darmblutungen kam aber mit großer Wahrscheinlichkeit ein maligner Tumor des Magen-Darm-Kanals in Betracht.

Verlauf: Das Befinden des Kranken war zunächst sehr schlecht. Im Stuhl war dauernd Blut vorhanden. Dem entsprach eine weitere Zunahme der Anämie. Durch Campolon war keine Besserung der Blutwerte zu erzielen. Ferrostabil mußte bereits nach drei Tagen wieder abgesetzt werden, weil es Magenbeschwerden verursachte. Anschließend erhielt der Kranke vom 17. 11. bis 6. 12. täglich dreimal fünf Tropfen „Ferro 66“ (= 75 mg Ferroeisen), das er sehr gut vertrug. Daneben wurde täglich 100 mg Cebion verabreicht, um die Darmblutungen zum Stehen zu bringen. Es kam jedoch immer wieder zu Blutungen und die Blutwerte sanken zunächst weiter ab. Am 22. 11. zeigte der Blutstatus schließlich nur noch: Hämoglobin 30%, Erythrocyten 1,73 Mill., F. I. = 0,88. Leukocyten 3200.

In den folgenden Wochen kam es dann unter der „Ferro 66“-Medikation zu keiner weiteren Verschlechterung der Anämie, obwohl auch jetzt noch Blut im Stuhl nachgewiesen wurde. Am 28. 11. zeigte der Blutbefund: Hämoglobin 32%, Erythrocyten 1,76 Mill., F. I. = 0,94. Leukocyten 3500. Die Retikulocytenwerte betrugen 37 bis 58‰.

In den beiden folgenden Wochen besserte sich dann unter der „Ferro 66“-Therapie die Anämie ganz erheblich:

6. 12.: Hämoglobin 42%, Erythrocyten 2,57 Mill., F. I. = 0,84. Leukocyten 1700 (drei Tage später 1800).

14. 12.: Hämoglobin 45%, Erythrocyten 3,03 Mill., F. I. = 0,75. Leukocyten 2700 (drei Tage später 2800).

Auch das Allgemeinbefinden des Patienten hatte sich wesentlich gebessert. Verschlechtert hatte sich jedoch der objektive Krankheitsbefund. Die Leber war seit der Aufnahme unter gleichzeitiger Bildung eines geringen Aszites größer, derb und höckerig geworden. Die

Milz war ebenfalls größer geworden. Am 19. 12. kam es dann erneut zu einer starken Darmblutung, die den ganzen Erfolg der symptomatischen Therapie wieder zunichte machte: Hämoglobin 20%, Erythrocyten 1,37 Mill., F. I. = 0,77. Leukocyten 2500.

Auch das subjektive Befinden war jetzt wieder sehr schlecht. Am 23. 12. mußte der Kranke auf sein Verlangen in diesem Zustand nach Hause entlassen werden.

Am 21. 1. 1938 kam der Kranke in erheblich verschlechtertem Zustand wieder zur Aufnahme in die Klinik. Er klagte über Druckgefühl und Brennen in der Magengegend und über häufiges Erbrechen. Es bestand Atemnot, Cyanose und Oedem am ganzen Körper. Der Aszites trieb den Leib jetzt stark vor. Eine Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Kanals konnte bei dem schlechten Zustand des Kranken nicht durchgeführt werden. Der Blutbefund zeigte: Hämoglobin 35%, Erythrocyten 1,69 Mill., F. I. = 1,03. Leukocyten 3450.

Im Verlauf der nächsten Tage, in denen der Kranke im Erbrochenen und im Stuhl dauernd viel Blut verlor, sanken die Werte schließlich bis zum 24. 1. auf Hämoglobin 20%, Erythrocyten 1,20 Mill., F. I. = 0,83.

Eine Bluttransfusion mußte wegen plötzlicher Verschlechterung des Pulses frühzeitig abgebrochen werden. Am 25. 1. kam der Kranke an Kreislaufparese ad exitum. Eine pathologisch-anatomische Sicherstellung der Diagnose konnte wegen Verweigerung der Sektion nicht erreicht werden. Sehr wahrscheinlich handelte es sich aber um einen malignen Tumor des Magen-Darm-Kanals mit Metastasen in der Leber.

„Ferro 66“ hat in diesem Fall einer hochgradigen Blutungsanämie eine gute Wirksamkeit erkennen lassen. Wenn es zu keiner anhaltenden Besserung der Anämie kam, so lag dies einzig in der Art der Erkrankung begründet, die von vornherein keine Hoffnung für eine Eisenbehandlung der Anämie zuließ. Erwähnt sei noch besonders, daß „Ferro 66“ von dem Kranken gut vertragen wurde, während „Ferrostabil“ Magenbeschwerden verursachte. Interessant ist an diesem Fall weiterhin der bereits S. 17 besprochene depressive Einfluß des Cebions auf das leukopenisch veränderte weiße Blutbild.

Fall 9. Senta B., 32jährige Ehefrau, Hb. Nr. I/1343/1936 und 5334/1937.

Die Kranke, die am 25. 6. 1936 wegen primärer chronischer Polyarthritis zur Aufnahme kam, ließ während der ersten zehn Wochen ihres Klinikaufenthaltes dauernd eine leichte sekundäre Anämie erkennen, für die außer starker menstrueller Blutungen keine besondere Ursache verantwortlich gemacht werden konnte. Die Blutwerte ver-

hielten sich während dieser Zeit ziemlich konstant. Der Hämoglobinwert schwankte zwischen 68 und 72%, die Zahl der Erythrocyten zwischen 4,0 und 4,2 Mill., der Färbeindex bewegte sich um 0,8.

Es wurde versucht, diese leichte Anämie durch Verabreichung von „Ferro 66" zu beeinflussen. Die Patientin erhielt vier Wochen lang täglich 40—60 Tropfen „Ferro 66", ohne daß jedoch eine Besserung der Blutwerte eintrat. Schließlich erhielt sie vom 2. 11. bis 1. 12. 1936 nochmals vier Wochen lang täglich dreimal 20 Tropfen „Ferro 66". Diesmal kam es ganz allmählich zu einem Anstieg der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte:

2. 11. 1936: Hämoglobin 71%, Erythrocyten 4,06 Mill., F. I. = 0,87
30. 11. 1936: „ 81%, „ 4,54 „ „ = 0,90.

Nach Absetzen des „Ferro 66" blieb der Blutstatus zunächst unverändert, um dann aber in der dritten Woche wieder abzusinken:

22. 12. 1936: Hämoglobin 74%, Erythrocyten 4,25 Mill., F. I. = 0,87.

In den folgenden drei Monaten wurde statt des Eisens ein Versuch mit kleinen Bluttransfusionen gemacht. In Abständen von 1—3 Wochen wurden insgesamt acht Transfusionen mit zusammen 2425 ccm Blut durchgeführt. Dabei setzte sofort eine bedeutende Besserung der Blutwerte ein, die schließlich sogar über die für Frauen physiologischen Werte anstiegen:

15. 1. 1937: Hämoglobin 85%, Erythrocyten 4,67 Mill., F. I. = 0,91
28. 1. 1937: „ 89%, „ 4,85 „ „ = 0,91
19. 2. 1937: „ 96%, „ 5,11 „ „ = 0.94
22. 3. 1937: „ 96%, „ 5,27 „ „ = 0,93
30. 3. 1937: „ 95%, „ 5,20 „ „ = 0,91.

Nach dem Absetzen der Transfusionen gingen die Werte alsbald auf 90% Hämoglobin und 5,0 Mill. Erythrocyten zurück, blieben dann aber während der nächsten sieben Wochen, welche die Patientin bis zu ihrer Entlassung noch in Beobachtung stand, unverändert auf diesen Werten stehen.

„Ferro 66" läßt auch in diesem Fall ganz eindeutig eine Wirkung auf das rote Blutbild erkennen, sein Einfluß macht sich jedoch erst spät und dann nur äußerst langsam geltend. Diese verzögerte und unbeständige Besserung der Anämie unter der Eisenmedikation steht in schroffem Gegensatz zu den schnellen und kräftigen Reaktionen, die unter der Wirkung der Bluttransfusionen einsetzten. Irgendwelche Beschwerden von Seiten des Verdauungskanals hat das „Ferro 66" bei der Patientin trotz der langen Anwendung und der großen Dosen niemals verursacht.

Fall 10. Maria B., 27jährige Hausangestellte, Hb. Nr. I/5471/1937. Anamnese: 1935 wurde die Patientin wegen einer Bronchitis in der Klinik behandelt. Damals ergab die Blutuntersuchung: Hämoglobin 70%, Erythrocyten 4,2 Mill., F.I. = 0,8.

Im Dezember 1936 lag die Kranke wegen Grippe in der Klinik; es wurde wiederum eine leichte Anämie festgestellt: Hämoglobin 75%, Erythrocyten 3,6 Mill., F.I. = 0,9. Im November 1937 wurde bei ihr eine Strumektomie durchgeführt. Anschließend fühlte sie sich trotz eines längeren Landaufenthaltes stets sehr müde und schwach. Sie wurde deshalb am 7. 2. 1938 in die Klinik eingewiesen. Sie gab an, daß die Menses bei ihr immer regelmäßig eintraten, aber stets sehr stark waren und acht Tage lang anhielten.

Aufnahmebefund: Der Ernährungszustand der Patientin war gut, sie machte aber einen durchaus kranken Eindruck. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute waren sehr blaß. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten war mit $^{19}/_{36}$ mm (Westergreen) etwas beschleunigt. Die Magenfunktionsprüfung ergab mäßig subacide Werte. Eine wesentliche Abweichung des Grundumsatzes konnte nicht nachgewiesen werden. Es bestand eine hypochrome Anämie: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3,33 Mill., F.I. = 0,83. Mittlere Erythrocytengröße 8,3 µ/1000. Leukocyten 6300. Das Differentialblutbild war normal.

Die Anamnese legte den Verdacht einer thyreopriven Anämie nahe. Da die Anämie bereits 1935 und 1936, also lange Zeit vor der Strumektomie nachgewiesen wurde, mußte jedoch in erster Linie an die Möglichkeit einer Blutungsanämie gedacht werden, die sich im Gefolge der regelmäßigen starken Blutverluste während der Menstruationen allmählich herausgebildet hatte. Fördernd mögen bei der Entstehung der Anämie auch die subaciden Magenverhältnisse und die hieraus abzuleitenden Störungen in der Resorption des Nahrungseisens gewirkt haben. Für die Annahme einer posthämorrhagischen Anämie sprach auch der Befund der Sternalpunktion.

Verlauf: Die Kranke erhielt zunächst fünf Wochen lang täglich dreimal einen Teelöffel Ferri comp. und daneben Mixtura acida. Nach einer geringen anfänglichen Besserung der Blutwerte ließ diese Eisenmedikation jedoch keinen weiteren Einfluß mehr erkennen. Auch die Verabreichung von Thyroxin, von dem die Kranke neben dem Eisen zehn Tage lang täglich dreimal eine bis zwei Tabletten erhielt, führte zu keiner Besserung der Anämie. Es kam unter seiner Einwirkung lediglich zu einer starken Vermehrung der Retikulocyten im Blut. Dieser Mißerfolg sprach zugleich auch gegen die Annahme einer thyreopriven Anämie. Während dieser ersten Behandlungsperiode wurden folgende Blutbefunde erhoben:

14. 2. 1938: Hämoglobin 60%, Erythrocyten 3,12 Mill., F. I. = 0,99
25. 2. 1938: „ 65%, „ 3,83 Mill., „ = 0,85
3. 3. 1938: „ 64%, „ 3,56 Mill., „ = 0,91
8. 3. 1938: „ 64%, „ 3,70 Mill., „ = 0,86

Vom 12. bis zum 30. 3. 1938 erhielt die Patientin dann täglich dreimal eine Pastille „Ferro 66" und daneben zugleich täglich zweimal einen Teelöffel Hepamult. Unter dieser kombinierten Eisen-Leber-Therapie kam es rasch zu einer guten Besserung des roten Blutbildes:

14. 3. 1938: Hämoglobin 64%, Erythrocyten 3,70 Mill., F. I. = 0,86
21. 3. 1938: „ 75%, „ 3,99 Mill., „ = 0,97
28. 3. 1938: „ 77%, „ 4,16 Mill., „ = 0,92

Gleichzeitig mit der Anämie besserte sich unter dieser Therapie auch das subjektive Befinden und das Körpergewicht der Kranken, sodaß sie am 31. 3. 1938 entlassen werden konnte.

„Ferro 66" hat also in diesem Fall einer chronischen Blutungsanämie bei gleichzeitiger peroraler Verabreichung eines Leberpräparates sehr schnell zu einer wesentlichen Besserung des zuvor durch ein anderes Eisenpräparat wie auch durch Thyroxin nur wenig zu beeinflussenden Blutbildes geführt. Die „Ferro 66"-Pastillen wurden von der Patientin stets gut vertragen.

Fall 11. Hildegard B., 38jährige Ehefrau, Hb. Nr. I/5963/1937.

Anamnese: Die Patientin litt seit mehreren Jahren an Blutarmut. Sonst war sie stets gesund. Ihre Periode war immer ohne Besonderheit. Die Patientin war wegen der Anämie bereits drei Wochen bettlägerig, als sie am 3. 3. 1938 zur stationären Behandlung in die Klinik kam.

Aufnahmebefund: Der einzige pathologische Befund, der bei der Untersuchung erhoben werden konnte, war eine hochgradige hypochrome Anämie: Hämoglobin 23%, Erythrocyten 2,01 Mill., F. I. = 0,57. Mittlere Erythrocytengröße 8,7 µ/1000. Retikulocyten 55‰. Es bestand starke Anisocytose und angedeutete Poikilocytose. Leukocyten 3400. Das Differentialblutbild war normal. Thrombocyten 241 000.

Eine Ursache konnte für die Anämie und die Leukopenie nicht gefunden werden.

Verlauf: In den zwei Wochen, welche die Kranke in der Klinik verbrachte, konnte die Blutbildung durch elftägige Medikation von täglich dreimal zwei Tabletten „Ferrostabil", ganz besonders aber durch zwei Transfusionen von 100 beziehungsweise 250 ccm Blut energisch angeregt werden, sodaß die Kranke am 16. 3. 1938 mit gut gebessertem Blutbild in weitere ärztliche Behandlung entlassen werden konnte: Hämoglobin 48%, Erythrocyten 3,43 Mill., F. I. = 0,70. Neben der

genannten Therapie war der Kranken an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm eines zu Versuchszwecken herausgegebenen „Ferro 66"-Injektionspräparates intramuskulär verabreicht worden. Inwieweit dieses an der Besserung der Anämie beteiligt war, kann nicht entschieden werden. Sicher ist, daß die vollkommen lege artis in den oberen-äußeren Quadranten der Glutäalmuskulatur verabreichten Injektionen von der Patientin sehr schlecht vertragen wurden. Sie klagte nach jeder Injektion über heftige Schmerzen in der Gegend des Einstichs, die selbst nach 24 Stunden noch nicht restlos abgeklungen waren. Irgendeine Veränderung war im Injektionsgebiet nicht zu erkennen. Wegen der starken Beschwerden verweigerte die Kranke schließlich das Präparat.

Zusammenfassung.

Die klinische Anwendung der kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie in der Form des „Ferro 66" hat bei Erwachsenen bei einer Reihe von hypochromen Anämien verschiedener Genese durchaus befriedigende Erfolge erkennen lassen.

Die perorale Verabreichung des „Ferro 66" in der Form der Tropfen oder Pastillen hatte namentlich bei Blutungsanämien und bei achlorhydrischen Anämien recht gute Heilerfolge. Sie führte aber selbst bei schweren Carcinomanämien zu einer deutlichen, wenn auch nur vorübergehenden Besserung des roten Blutbildes. Schon nach Verabreichung verhältnismäßig kleiner Eisendosen konnte fast ausnahmslos in allen behandelten Fällen ein rascher und oft erheblicher Anstieg der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte festgestellt werden. Zuweilen wurde auch eine starke Vermehrung der Retikulocyten im strömenden Blut beobachtet. Hervorzuheben ist die gute Verträglichkeit des peroral verabreichten „Ferro 66". Verdauungsstörungen wurden nur in einem vereinzelten Fall beobachtet, in dem das Präparat wegen heftiger Leibschmerzen und Durchfälle wieder abgesetzt werden mußte. In sämtlichen anderen Fällen hat das „Ferro 66" bei den Patienten selbst bei langer Verabreichung und bei großen Dosen niemals zu Nebenerscheinungen von Seiten des Magen-Darm-Kanals geführt. Dem Ferrum reductum gegenüber erwies sich das „Ferro 66" in der Wirksamkeit wie in der Verträglichkeit als weit überlegen, während es dem „Ferrostabil" gegenüber in beiden Beziehungen vollkommen gleichwertig zu sein scheint.

In zwei Fällen wurde der Versuch einer parenteralen Eisentherapie der Anämien unternommen, die infolge der Ausschaltung aller zerstörenden Einflüsse des Darmmilieus eine bedeutend sichere Wirkung

des verabreichten Ferroeisens verspricht, als die perorale Applikation. In dem einen Fall mußten die intramuskulären Injektionen von „Ferro 66“ wegen heftiger Schmerzen an der Injektionsstelle alsbald wieder aufgegeben werden. In dem anderen Fall wurde das Eisen intravenös in der Form des „Ce-Ferro“ verabreicht. Dabei traten keine Reizerscheinungen auf. Durch Kombination dieser Therapie mit Campoloninjektionen wurde rasch ein voller Erfolg erzielt, der zuvor durch eine reine Leberbehandlung nicht erreicht werden konnte. Eine Beurteilung der parenteralen Eisentherapie der Anämien läßt sich allerdings aus diesen beiden Einzelfällen nicht ableiten. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich die parenterale Anwendung des an Vitamin C gebundenen Ferroeisens zu einer grundsätzlichen Behandlungsweise in der Anämiebehandlung entwickeln wird.

Schlußsätze.

1. Es wurde in dem Vorhergehenden der Versuch gemacht, die in jüngster Zeit von mancher Seite empfohlene Behandlung der eisenempfindlichen Anämien mit einer kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie auf ihren Wert zu prüfen. Dabei wurde insbesondere die antianämische Wirksamkeit des „Ferro 66“ untersucht, das ein aus Ferrochlorid und l-Askorbinsäure zusammengesetztes Kombinationspräparat dieser Art darstellt.

2. Die Aufgabe des C-Vitamins bei der kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie der Anämien kann lediglich in einer Sicherung der Eisenwirkung erblickt werden. Das Vitamin C wird auf Grund seiner rein chemischen Eigenschaften zum Stabilisator des neben ihm verabreichten Ferroeisens, indem es dieses durch seine große Reduktionskraft vor oxydativen Umwandlung in therapeutisch unwirksames und lokal reizend wirkendes Ferrieisen weitgehend schützt. Diese Wirkung des C-Vitamins ist vollkommen unspezifisch; sie kann auch von allen anderen Stoffen mit hohem Redoxpotential ausgeübt werden. Es liegt kein Anlaß dafür vor, dem Vitamin C neben dieser Funktion eines aus rein technischen Gründen erforderlichen Zusatzstoffes auch noch eine aus seinem Vitamincharakter abzuleitende therapeutische Wirkung auf die Anämie zuzuschreiben. Ein stimulierender Einfluß des C-Vitamins auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarks kommt lediglich bei den infolge C-Hypovitaminose entstandenen Anämien in Betracht. Bei allen anderen Anämieformen muß die Annahme eines solchen Einflusses jedoch nach den bisherigen Erfahrungen abgelehnt werden. Das Vitamin C vermag bei der kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie

dieser Anämien die Wirkung des Eisens wohl zu sichern, nicht aber zu verstärken.

3. „Ferro 66" stellt somit ein durch die Reduktionskraft der l-Askorbinsäure stabilisiertes Ferrochloridpräparat dar. Es unterscheidet sich von dem in der Therapie seit nunmehr einem Jahrzehnt bewährten „Ferrostabil" lediglich in der Art des stabilisierenden Zusatzstoffes. Bei seiner klinischen Anwendung erwies sich das „Ferro 66" bei einer Anzahl von hypochromen Anämien verschiedener Genese als ein durchaus brauchbares Eisenpräparat, das den Anforderungen einer rationellen Behandlungsweise in Bezug auf Konstanz, Dosierbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit entspricht. „Ferro 66" und „Ferrostabil" erscheinen nicht allein vom pharmakologischen, sondern auch vom klinisch-therapeutischen Standpunkt aus gesehen als vollkommen gleichwertige Eisenpräparate. Da sie sich in der Verordnung ungefähr gleich teuer stellen — bei beiden beläuft sich der tägliche Verbrauch auf etwa fünfzehn Pfennig — kann keinem vor dem anderen ein besonderer Vorzug eingeräumt werden.

4. Nach allem kann der kombinierten Eisen-Vitamin C-Therapie der Anämien eine grundsätzlich besondere Stellung und ein gesteigerter therapeutischer Wert vor den im übrigen zur Anwendung kommenden Eisenpräparaten nicht zuerkannt werden. Sie stellt keinen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung der eisenempfindlichen Anämien dar. Es muß jedoch anerkannt werden, daß in dem „Ferro 66" durch Beschreiten eines ganz neuen Weges in der Stabilisierung des Ferroeisens ein Heilmittel geschaffen wurde, das ebenso wie das „Ferrostabil" einen guten Erfolg der Eisenmedikation gewährleistet. Der Arzneischatz ist durch das „Ferro 66" um ein zweites tatsächlich brauchbares Eisenpräparat bereichert worden.

An dieser Stelle möchte ich noch der angenehmen Pflicht nachkommen, Herrn Prof. Dr. med. *Schittenhelm* für Thema und Anregung zu danken.

Schrifttum

1) *Heubner W.*, *Oettel H.* und *Zinn W.*, Arzneiverordnungen, Ausgabe 1937, S. 108/109, Verlag von S. Hirzel, Leipzig
2) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, Berlin 1926, Verlag von R. v. Decker
3) *Starkenstein E.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 118, 131 (1926)
4) *Starkenstein E.*, Klin. Wschr. 7 I, 217 und 267 (1928)
5) *Starkenstein E.*, „Eisen" im Handbuch der exper. Pharmakologie, Band III, 2. Teil, S. 682—1286, Berlin 1934, Verlag von J. Springer
6) *Starkenstein E.*, Fortschr. Ther. 6, 97 (1930)
7) *Reimann F.* und *Fritsch F.*, Z. klin. Med. 117, 304 (1931)
8) *Schulten H.*, Münch. Med. Wschr. 77 I, 355 (1930)
9) *Bauer F.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 400 (1931)
10) *Starkenstein E.* und *Neiger R.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 172, 104, (1933)
11) *Heymann W.*, Klin. Wschr. 11 I, 1102 (1932)
12) *Reimann F.* und *Fritsch F.*, Z. klin. Med. 115, 13 (1930)
13) *Bock H. E.*, Zbl. inn. Med. 56, 898 (1935)
14) *v. Domarus A.*, Z. ärztl. Fortbildg. 29. 381 und 420 (1932)
15) *Hoff F.*, Münch. Med. Wschr. 82 I, 531 (1935)
16) *Naegeli O.*, Wien. klin. Wschr. 48 I, 225 (1935)
17) *Petsch H.*, Fortschr. Ther. 12, 537 (1936)
18) *Schmitz J. W.*, Med. Klin. 29 II, 1591 (1933)
19) *Schulten H.*, Fortschr. Ther. 13, 200 (1937)
20) *Stahl R.*, Med. Welt 10 I, 1089 (1936)
21) *Wagner A.*, Klin. Wschr. 10 I, 474 (1931)
22) *Morawitz P.*, „Blut und Blutkrankheiten" in Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin, 2. Auflage, Band IV, 1. Teil, S. 133 und 150, Berlin 1926, Verlag von J. Springer
23) *Reimann F.*, Z. klin. Med. 126, 7 (1934)
24) *Schur M.*, Wien. Arch. inn. Med. 25, 321 (1934)
25) *Heilmeyer L.*, Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 216 (1936)
26) *Heilmeyer L.* und *Plötner K.*, Klin. Wschr. 15 II, 1669 (1936)
27) *Heilmeyer L.* und *Plötner K.*, Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit, Jena 1937, Verlag von G. Fischer
28) *Micheli F.*, Knolls Mitteilungen 1936, 194
29) *Schmidt M. B.*, Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper, Jena 1928, Verlag von G. Fischer
30) *Szent-Györgyi A.*, Hoppe-Seylers Z. 225, 168 (1934)
31) *Maurer K.* und *Schiedt B.*, Biochem. Z 285, 67 (1936)
32) *Abderhalden E.*, Med. Klin. 10 I, 538 (1936)
33) *Abderhalden E.*, Fermentforschg. 14, 367 (1934)
34) *Abderhalden E.*, Fermentforschg. 15, 24 (1936)
35) *Mc Farlane W. D.*, Biochem. J. 30, 1472 (1936)
36) *Kominger E.*, E. Merck's Jahresbericht 50, 34 (1936)
37) *Bersin Th.*, *Köster H.* und *Jusatz H. J.*, Hoppe-Seylers Z. 235, 12 (1935)
38) *Ghosh J. C.* und *Rakshit P. C.*, Biochem Z. 289, 15 (1936)
39) *Lichtwitz*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 43, 82 (1931)
40) *Diehl F.* und *Kühnau J.*, Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 149 (1934)

41) *Aschoff* und *Koch*, Der Skorbut, Jena 1919
42) *Cislaghi F.* und *Tecilazic F.*, Z. f. Kinderhlk. 58, 148 (1936)
43) *Schiff E.* und *Hirschberger C.*, Jahrb. f. Kinderhlk. 146, 181 (1936)
44) *Böger A.* und *Martin W.*, Münch. Med. Wschr. 82 I, 899 (1935)
45) *Armentano L.*, Z. klin. Med. 129, 685 (1936)
46) *Widenbauer F.* und *Kühner A.*, Z. Vitaminf. 6, 50 (1937)
47) *Böger A.* und *Schroeder H.*, Münch. Med. Wschr. 81 II, 1335 (1934)
48) *Choremis K.* und *Spiliopulos G.*, Kinderärztl. Prax. 7, 400 (1936)
49) *Cotti L*, Haematologica Arch. 16, 923 (1935)
50) *Dreyfus J.R.*, La Presse Médicale 44, 589 (1936)
51) *Lorenz* E., Wien. klin. Wschr. 49 II, 1195 (1936)
52) *Neumann H.O.*, Klin. Wschr. 15 I, 368 (1936)
53) *Risak E.*, Wien. med. Wschr. 86 II, 1188 (1936)
54) *Schiff E.*, Klin. Wschr. 14 II, 1504 (1935)
55) *Stepp W.*, Münch. Med. Wschr. 82 II, 1261 (1935)
56) *Svastits P.*, Kinderärztl. Prax. 7, 431 (1936)
57) *Vogt E.*, Münch. Med. Wschr. 82 I, 263 (1935)
58) *Engelkes H.*, The Lancet No. 5858, 1285 (1935)
59) *Schiff E.* und *Hirschberger C.*, Jahrb. f. Kinderhlk. 146, 191 (1936)
60) *Kißling K.*, Med. Welt 11 I, 141 (1937)
61) *Anstett F.*, Z. exper. Med. 97, 214 (1936)
62) *Grunke W.* und *Otto H.*, Med. Klin. 32 I, 52 (1936)
63) *Harnapp G.O.*, Mschr. Kinderhlk. 66, 308 (1936)
64) *Jürgens R.*, Med. Welt 12 I, 190 (1938)
65) *Koch D.*, Münch. Med. Wschr. 84 II, 1453 (1937)
66) *Nagel W.*, Dtsch. med. Wschr. 63 I, 495 (1937)
67) *Sedlacek E.*, Med. Klin. 31 I, 848 (1935)
68) *Stephens D.J.* und *Hawley E.E.*, J. Labor. a. clin. Med. 22, 173 (1936)
69) *Aszódi Z.*, Biochem. Z. 291, 34 (1937)
70) *v. Euler H.* und *Malmberg M.*, Hoppe-Seylers Z. 243, 121 (1936)
71) *Tislowitz R.*, Klin. Wschr. 14 II, 1641 (1935)
72) *Armentano L.* und *Korányi A.*, Z. exper. Med. 96, 321 (1935)
73) *Thiele W.*, Klin. Wschr. 17 I, 150 (1938)
74) *Schade H.A.*, Klin. Wschr. 14 I, 60 (1935)
75) *Stepp W.*, *Kühnau J.* und *Schroeder H.*, Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, Stuttgart 1936, Verlag von F. Enke
76) *Eufinger H.* und *Gaehtgens G.*, Klin. Wschr. 15 I, 150 (1936)
77) *Andreu-Urra J.* und *Regli E.*, Klin. Wschr. 16 I, 421 (1937)
78) *Charvát J.*, Z. Vitaminf. 6, 339 (1937)
79) *Gingold N.*, Sang 11, 392 (1937)
80) *Spörl H.J.* und *Pongratz R.*, Klin. Wschr. 15 II, 1639 (1936)
81) *Otani T.*, Klin. Wschr. 15 II, 1884 (1936)
82) *Hochwald A.*, Wien. Arch. f. inn. Med. 29, 353 (1936)
83) *Aszódi Z.* und *Mosonyi J.*, Klin. Wschr. 16 II, 1214 (1937)
84) *Baumann Th.* und *Rappolt L.*, Z. Vitaminf. 6, 1 (1937)
85) *Bruch H.* und *Vasilescu N.C.*, Klin. Wschr. 15 I, 490 (1936)
86) *Fonyó F.L.*, Wien. med. Wschr. 86 II, 1231 (1936)
87) *Widenbauer F.*, Klin. Wschr. 15 I, 815 und II, 1158 (1936)
88) *v. Euler H.* und *Malmberg M.*, Hoppe-Seylers Z. 249, 85 (1937)
89) *Kreitmair H.*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 176, 326 (1934)
90) *Seyderhelm R.* und *Grebe H.*, Vitamine und Blut, Leipzig 1935, Verlag von J. A. Barth

91) *Tomaszewski W.*, Polskie Arch. Med. wewn. 14, 453 (1936) cit. Kongreßzbl. inn. Med. 88, 600 (1937)
92) *Gaubatz E.* und *W. Deboven* Klin. Wschr. 16 II, 1148 (1937)
93) *Kinkel H.* und *Diercks G.*, Mschr. Kinderhlk. 67, 229 (1936)
94) *Baumann Th.*, Kinderärztl. Prax. 8, 168 und 212 (1937)
95) *Ghalioungui P.*, Proc. of the Kasr El Ainy Clin. Soc. 1936, 38, mitgeteilt von E. Merck, Darmstadt
96) *Vaughan J. M.*, Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. 27, 533 und 574 (1934) cit. Kongreßzbl. inn. Med. 76, 428 (1934)
97) *Beck*, Klin. Wschr. 10 II, 2194 (1931)
98) *Scholz R.*, Z. Kinderhlk. 58, 73 (1936)
99) *Heilmeyer L.*, Med. Welt 12 I, 138 (1938)
100) *Cobet R.*, Münch. Med. Wschr. 84 II, 1156 (1937)
101) *Beiglböck W.*, Wien. med. Wschr. 87 II, (1937)
102) *Stolleis D.*, Dtsch. med. Wschr. 63 I, 819 (1937)
103) *Glanzmann E.*, Schweiz. med. Wschr. 67 I, 436 (1937)
104) *Doxiades L.*, Kinderärztl. Prax. 8, 27 (1937)
105) *Spörl H. J.*, Arch. f. Kinderhlk. 111, 43 (1937)
106) *Hadorn W.*, Praxis 1937, 763

Lebenslauf

Am 20. März 1913 wurde ich in Wesermünde als Sohn des Steuersekretärs Karl Köster und seiner Ehefrau Anna, geborene Reitmann, geboren und nach dem evang.-luther. Bekenntnis meiner Eltern getauft. Von Ostern 1919—1929 besuchte ich die Vorschule und die Realschule in Bremerhaven und dann nach Erlangung der Obersekundareife bis 1932 die Oberrealschule in Wesermünde, an der ich am 23. Februar 1932 das Abiturientenexamen bestand. Anschließend war ich zunächst ein Jahr lang in der Verwaltung des Städt. Krankenhauses Geestemünde tätig. Am 1. Mai 1933 begann ich das Studium der Medizin, dem ich in Gießen, Würzburg, Freiburg in Br. und in München nachging. Am 9. Mai 1934 bestand ich in Gießen das Vorphysikum, am 29. Juni 1935 in Würzburg den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung und am 19. Dezember 1938 in München das medizinische Staatsexamen. Nachdem ich am 20. Dezember 1938 noch in München die mündliche Doktorprüfung abgelegt hatte, begann ich am 27. Dezember 1938 an der Städt. Krankenanstalt zu Bremen das praktische Jahr, das ich zunächst in der Hautklinik und seit dem 27. August 1939 in der Kinderklinik verbrachte.